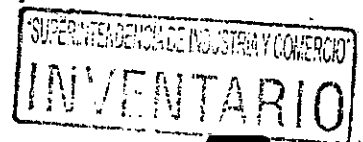




No. 11-062725-00000-0000

Fecha: 2011-05-20 17:05:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 200

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

11-62725

54. TÍTULO "COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA
SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 471/04

71. SOLICITANTE ARRAY BIOPHARMA INC.

DOMICILIO BOULDER, ESTADO DE COLORADO,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 20 MAY 2011

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-062725- -00000-0000

Fecha: 2011-05-20 17:05:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 200

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ARRAY BIOPHARMA INC. Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: HAAS, Julia; ANDREWS, Steven, W.; JIANG, Yutong y ZHANG, Gan. Dirección: c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/061519</u> Fecha: <u>21/10/09</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/048314 A1</u> Fecha: <u>29/04/10</u>			
⑥ Título (54) "COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/04</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 22/10/08	(31) Número de Solicitud 61/107,616
⑨ Comprobante de Pago No. <u>11-0036909</u> Fecha: <u>18-04-2011</u>			

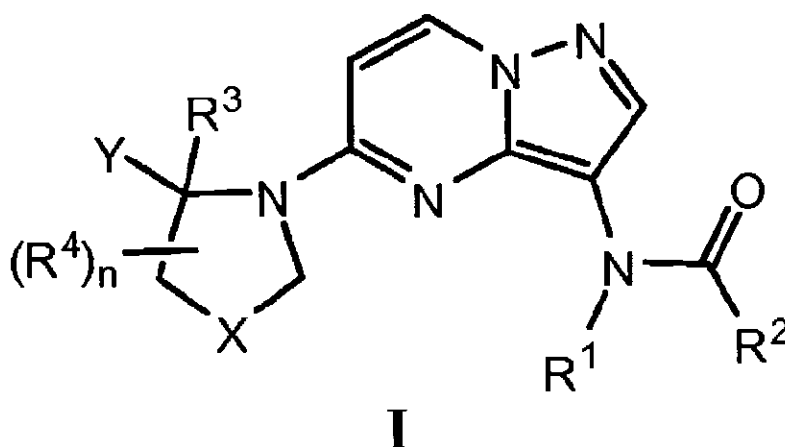
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036909

Bogotá D.C., Abril 18 de 2011 - 17:21:59

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995313	18/04/2011	17.787.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-062725- -00000-0000

Fecha: 2011-05-20 17:05:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 200

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 18 de 2011 - 17:22:12

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.

(firma: ilegible)

John R. Moore

Vicepresidente y Asesor Legal General

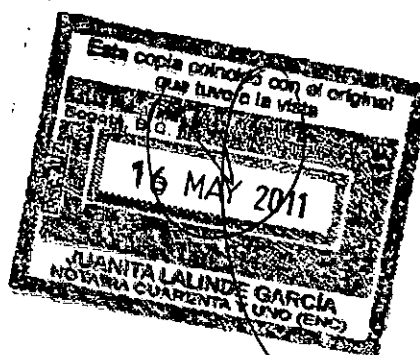
Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007

Sello Notarial.



Sello

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

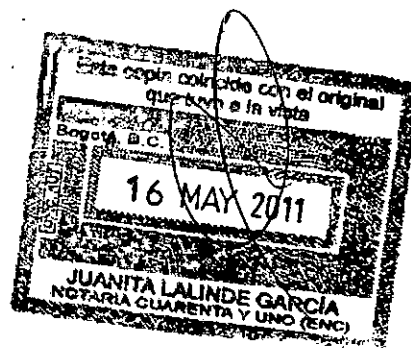
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO





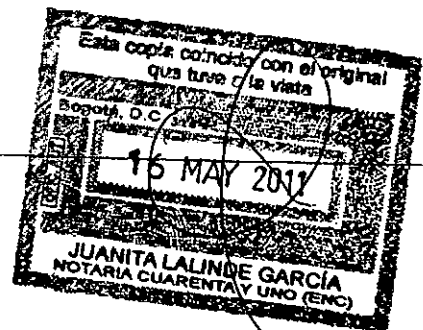
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Ginette Dennis



Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

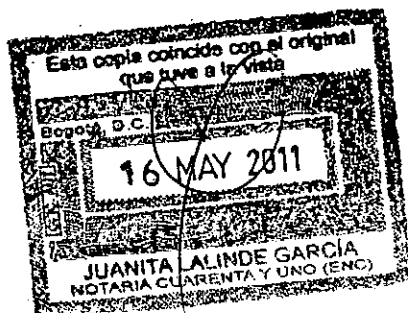
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar, total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006



The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled at United States of America.

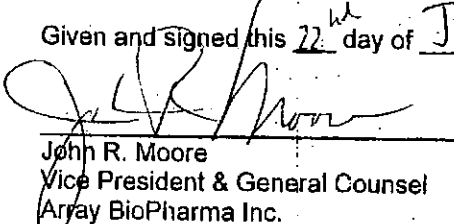
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially, waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of June, 2006


John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado (ss)
 Condado de Boulder
 Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
 John R. Moore, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente Y asesor General
 de Array BioPharma Inc.,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 domiciliada en la ciudad de Boulder
 Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América,
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Boulder
 Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

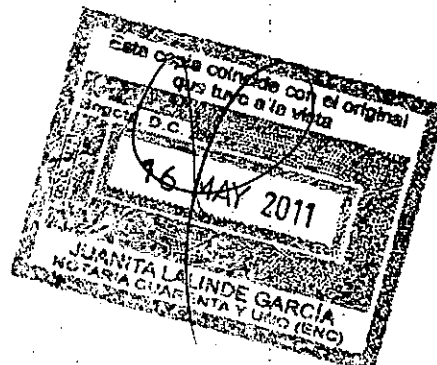
State of Colorado (ss)
 County of Boulder
 On this 22 day of June 2006
 personally John R. Moore
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice
 President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of
 domiciled at the City of Boulder
 County of Boulder State Co of

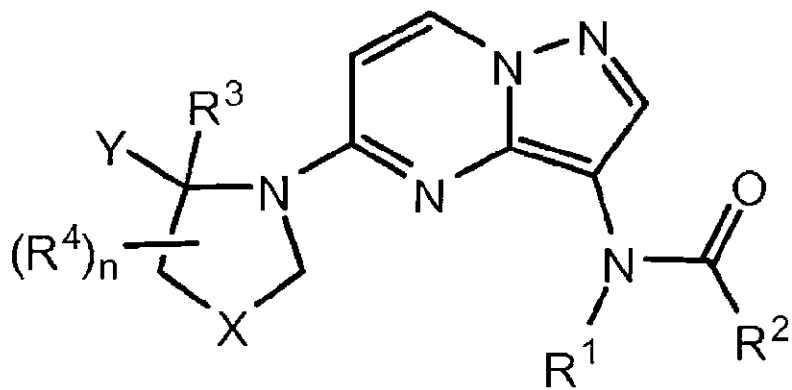
United States of America
 legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Boulder, State of Colorado, under date of
 November 21, 2000, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Maria E. Elsberry

My Commission Expires
 October 15, 2007





I

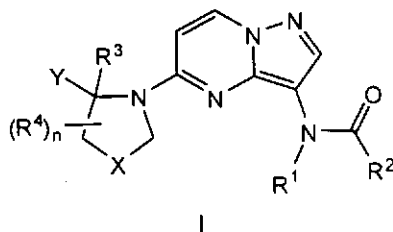
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-05-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/107,616 22/10/08 US		(51) Int Cl: C07D 471/04 (71) Solicitante(s): ARRAY BIOPHARMA INC. (72) Inventor(es): HAAS, Julia; ANDREWS, Steven, W.; JIANG, Yutong y ZHANG, Gan. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 22-05-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-10-09 No. de solicitud: PCT/US2009/061519		(87) Publicación internacional Fecha: 29-04-10 No. publicación: WO 2010/048314 A1	
(54) Título: "COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA".			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos quimicos con sistemas orto-condensados que actúan como inhibidores de la enzima TRK quinasa y presentan efecto analgésico y anti-inflamatorio.

Resumen:

Compuestos de la Fórmula I:



en donde R¹, R², R³, R⁴, X, Y y n tienen las definiciones que se dieron en la memoria descriptiva, son inhibidores de las Trk cinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con un inhibidor de Trk cinasa.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 20-05-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA INC.**

(72) Inventor(es): **HAAS, Julia; ANDREWS, Steven, W.; JIANG, Yutong y ZHANG, Gan.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/107,616

22/10/08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-05-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 21-10-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/061519**

(87) Publicación internacional

Fecha: **29-04-10**

No. publicación: **WO 2010/048314 A1**

(54) Título: **COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA.**

11

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 20-05-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA INC.**

(72) Inventor(es): HAAS, Julia; ANDREWS, Steven, W.; JIANG, Yutong y ZHANG, Gan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/107,616	22/10/08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-05-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

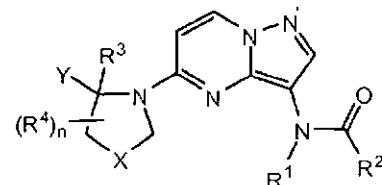
Fecha de presentación de la solicitud: 21-10-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/061519**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **29-04-10**

No. Publicación: **WO 2010/048314 A1**



I

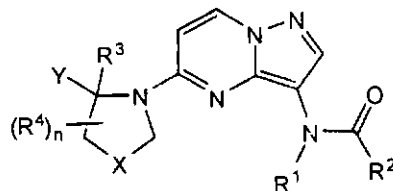
(54) Título: **COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos con sistemas orto-condensados que actúan como inhibidores de la enzima TRK quinasa y presentan efecto analgésico y anti-inflamatorio.

Resumen:

Compuestos de la Fórmula I:



I

en donde R¹, R², R³, R⁴, X, Y y n tienen las definiciones que se dieron en la memoria descriptiva, son inhibidores de las Trk cinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con un inhibidor de Trk cinasa.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:

VIKSINS HARRIS & PADYS PLLP
Attn: Harris, Robert J.
P.O. Box 111098
St. Paul, MN 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

FEB 03 2010

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 02/02/2010

Applicant's or agent's file reference

02020-062W01

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2009/061519

International filing date
(day/month/year)

21/10/2009

Applicant

ARRAY BIOPHARMA INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chantal Gottar

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 02020-062W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/061519	International filing date (day/month/year) 21/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/10/2008
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/061519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/519 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/087538 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HAN YONGXIN [US]; LAMB M) 24 August 2006 (2006-08-24) cited in the application page 58 - page 59; claim 1	1-38
A	WO 2006/115452 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; CLAESSON ALF [SE]) 2 November 2006 (2006-11-02) cited in the application page 65 - page 66; claim 1	1-38



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 2010

Date of mailing of the international search report

02/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/061519

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006087538 A1	24-08-2006	AU 2006215394 A1	24-08-2006
		CA 2598076 A1	24-08-2006
		EP 1853602 A1	14-11-2007
		JP 2008530191 T	07-08-2008
		KR 20070104936 A	29-10-2007
		US 2009137624 A1	28-05-2009
WO 2006115452 A1	02-11-2006	CN 101208093 A	25-06-2008
		EP 1877057 A1	16-01-2008
		JP 2008540335 T	20-11-2008
		US 2009005396 A1	01-01-2009



- (51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/061519
- (22) International Filing Date:
21 October 2009 (21.10.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/107,616 22 October 2008 (22.10.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ARRAY BIOPHARMA INC.** [US/US]; 3200 Walnut, Boulder, Colorado 80301 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **HAAS, Julia** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **ANDREWS, Steven, W.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **JIANG, Yutong** [CN/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **ZHANG, Gan** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US).
- (74) Agents: **HARRIS, Robert, J.** et al.; Viksnins Harris & Padys LLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

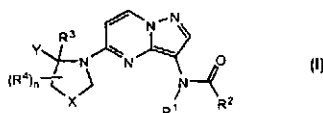
Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/048314 A1

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE COMPOUNDS AS TRK KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of Formula (I) in which R¹, R², R³, R⁴, X, Y and n have the meanings given in the specification, are inhibitors of Trk kinases and are useful in the treatment of diseases which can be treated with a Trk kinase inhibitor.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2009/061519

International filing date (day/month/year)
21.10.2009

Priority date (day/month/year)
22.10.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/519 A61P29/00

Applicant
ARRAY BIOPHARMA INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bakboord, Joan

Telephone No. +49 89 2399-2168



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/061519

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/061519

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-38</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-38</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-38</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 The present application relates to pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds bearing an aryl or heteroaryl-substituted heterocyclic group at the 6-position and a group having the formula $NR^1C(=O)R^2$ at the 3-position, which are inhibitors of Trk kinases. The compounds may be useful in the treatment of pain and cancer.
- 2 Claims 34 and 35 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.
The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
- 3 Reference is made to the following documents:
D1 WO 2006/087538 A1, cited in the application
D2 WO 2006/115452 A1, cited in the application
- 4 Novelty

Document D1 discloses imidazolo[4,5-b]pyridine and purine derivatives, which are inhibitors of Trk kinases.
Document D2 discloses pyrazolyl-pyrimidine derivatives as Trk kinase inhibitors.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-32 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 33 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and is novel by consequence.

Claims 34 and 35 describe a method of treatment comprising administering a compound of formula I and are novel by consequence.

Claims 36 and 37 describe a compound of formula I for use in treatment and are novel by consequence.

Claim 38 describes a process for the preparation of a compound of formula I and is novel by consequence.

5 Inventive step

Starting from documents D1 and D2 the problem to be solved by the present application may be regarded as the provision of further Trk kinase inhibitors. The solution of the applicant resides in making available pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds bearing an aryl or heteroaryl-substituted heterocyclic group at the 6-position and a group having the formula $\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ at the 3-position. The applicant shows in example A that certain compounds of the present application are indeed inhibitors of Trk Kinase. As the compounds have not been made obvious by the prior art for the use as Trk Kinase inhibitors the solution of the applicant may be regarded to involve an inventive step (Art 33(3) PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

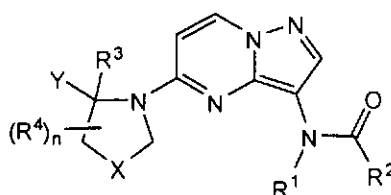
General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

**COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO
INHIBIDORES DE TRK CINASA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Compuestos de la Fórmula I:



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y n tienen las definiciones que se dieron en la memoria descriptiva, son inhibidores de las Trk cinasas y son útiles en el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar con un inhibidor de Trk cinasa.

15

SECTOR: Compuestos químicos con sistemas orto-condensados que actúan como inhibidores de la enzima TRK quinasa y presentan efecto analgésico y
20 anti-inflamatorio.

COMPUESTOS PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE TRK CINASA

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos, con
5 composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, con un proceso
para elaborar los compuestos y con el uso de los compuestos en terapia. Más
específicamente, se relaciona con ciertos compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina
sustituida que presentan inhibición de proteína tirosina de la familia Trk cinasa,
y que son útiles en el tratamiento del dolor, la inflamación, el cáncer, y ciertas
10 enfermedades infecciosas.

Los regímenes de tratamiento actuales para condiciones de dolor utilizan varias
clases de compuestos. Los opioides (tales como la morfina) tienen varias
desventajas que incluyen efectos eméticos, de constipación, y respiratorios
15 negativos, así como la posibilidad de adicciones. Los analgésicos
antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, tales como los tipos COX-1 o COX-2)
también tienen desventajas que incluyen eficacia insuficiente en el tratamiento
del dolor severo. Además, los inhibidores de COX-1 pueden provocar úlceras
de la mucosa. Por consiguiente, existe una necesidad constante de
20 tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente el
dolor crónico.

Las Trk son tirosina cinasas receptoras con alta afinidad activadas por un grupo
de factores de crecimiento solubles denominados neurotrofinas (NT). La familia

de receptores de Trk tiene tres miembros, TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas son (i) factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las células neuronales (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la vía de Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos de animales preclínicos de dolor. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos NGF y Trk A antagonistas (por ejemplo, RN-624) son eficaces en modelos de animales de dolor inflamatorio y neuropático y en ensayos clínicos humanos (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62,327–331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157–163; McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774–780; Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807–810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8–16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489–497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355–361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442–448). Además, la bibliografía reciente indica que después de la inflamación, los niveles de BDNF y la señalización de TrkB se incrementa en el ganglio de raíz dorsal (Cho, L. et al. *Brain Research* 1997, 749, 358) y varios estudios han mostrado anticuerpos que reducen la señalización a través de la vía de BDNF/TrkB inhiben la hipersensibilización neuronal y el dolor asociado (Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).

Además, se ha demostrado que la célula de tumor y los macrófagos que invaden el tumor estimulan directamente TrkA ubicada sobre fibras de dolor periférico. Usando diferentes modelos de tumor tanto en ratones como en ratas se demostró que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer a un nivel similar o superior a la dosis tolerada más alta de morfina. Además, la activación de la vía de BDNF/TrkB ha sido implicada en numerosos estudios como un modulador de diferentes tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), dolor neuropático (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) y dolor quirúrgico (Li, C.-Q. et al., Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Como TrkA y TrkB cinasas pueden servir como un mediador de respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras Trk cinasas pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.

La bibliografía reciente también ha mostrado que la sobreexpresión, la activación, la amplificación y/o la mutación de Trk están asociadas con muchos cánceres que incluyen neuroblastoma (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), cáncer ovárico (Davidson, B., et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), cáncer de mamas (Kruettgen et al, Brain Pathology 2006, 16: 304-310), cáncer de próstata (Dionne et al, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), cáncer pancreático (Dang et al, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858), mieloma múltiple (Hu et al, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), astrocitoma y meduloblastoma (Kruettgen et

- al, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310) glioma (Hansen et al, *Journal of Neurochemistry* 2007, 103: 259–275), melanoma (Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040, carcinoma de tiroides (Brzezianska et al, *Neuroendocrinology Letters* 2007, 28(3), 221-229.),
- 5 adenocarcinoma de pulmón (Perez-Pinera et al, *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 295(1&2), 19-26), tumores neuroendócrinos de células grandes (Marchetti et al, *Human Mutation* 2008, 29(5), 609-616), y cáncer colorectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949). En modelos preclínicos de
- 10 cáncer, los inhibidores de Trk son eficaces tanto en la inhibición del crecimiento de tumores como en la detención de la metástasis de tumores. En particular, los inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C y quimeras de Trk/Fc fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento de tumores como en la detención de metástasis de tumores (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1–10; Pierottia, M.A. and
- 15 Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90–98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351) (Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040. En consecuencia, se espera que un inhibidor de la familia de Trk de cinasas tenga utilidad en el tratamiento del cáncer.
- 20 Además, se ha demostrado que la inhibición de la vía de neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la inhibición de la vía de neurotrofina/Trk ha sido implicada en modelos preclínicos de enfermedades pulmonares inflamatorias que incluyen asma (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008),

117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), enfermedades intestinales inflamatorias que incluyen colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000), 46(5), 670-678) y enfermedades de la piel inflamatorias tales como dermatitis atópica (Dou, Y.-C.; et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), eczema y soriasis (Raychaudhuri, S. P.; et. al. *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819).

La vía de neurotrofina/Trk, particularmente BDNF/TrkB, también ha sido implicada en la etiología de las enfermedades neurodegenerativas que incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414). La modulación de la vía de neurotrofina/Trk puede tener utilidad en el tratamiento de estas enfermedades y de enfermedades relacionadas.

15

También se piensa que el receptor de TrkA es crítico para el proceso de la enfermedad en la infección parásita de *Typanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en huéspedes humanos (de Melo-Jorge, M. et al. *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261). Por lo tanto, la inhibición de TrkA puede tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Chagas e infecciones de protozoos relacionadas.

20

Los inhibidores de Trk también pueden tener uso en el tratamiento de la enfermedad relacionada con un desequilibrio de la regulación de la

remodelación de los huesos, tal como la osteoporosis, la artritis reumatoide, y las metástasis de huesos. Las metástasis de huesos son complicaciones frecuentes del cáncer, que ocurren en hasta el 70 por ciento de los pacientes con cáncer de mamas o de próstata () avanzado y en aproximadamente el 15% al 30% de los pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden provocar dolor grave, fracturas patológicas, hipercalcemia con riesgo de vida, compresión de médula espinal y otros síndromes de compresión de nervios. Por estos motivos, la metástasis de huesos es una complicación grave y costosa del cáncer. En consecuencia, nuevamente serían altamente ventajosos agentes que puedan inducir la apoptosis de osteoblastos proliferantes. Se ha observado que la expresión de receptores de TrkA y TrkC en el área de formación de los huesos en modelos de ratones de fractura de huesos (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). Además, la localización de NGF se observó en casi todas las células formadoras de huesos (K. Asaumi, et al). Recientemente, se demostró que un inhibidor de pan Trk inhibe la señalización de tirosina activada por neurotrofinas que se unen a los tres receptores de Trk en los osteoblastos hFOB (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Estos datos respaldan la razón fundamental para el uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación de huesos, tales como metástasis de huesos en pacientes con cáncer.

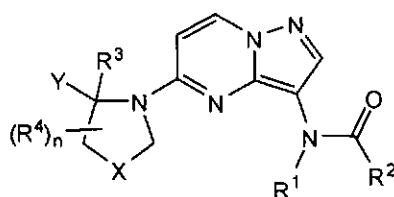
Se conocen varias clases de inhibidores de moléculas pequeñas de Trk cinasas que se dice que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3)).

- 5 Las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales WO 2006/115452 y WO 2006/087538 describen varias clases de moléculas pequeñas que se dice que son inhibidoras de Trk cinasas que podrían ser útiles para el tratamiento del dolor o del cáncer.
- 10 Los compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina son conocidos. Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/037477 revela compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina que transportan un grupo alquilo, arilo o heterocíclico en la posición 3. Se afirma que estos compuestos son inhibidores de PI3K y/o mTOR Cinasa de Lípido.
- 15 La Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2008/058126 revela compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina que transportan un grupo fenilo en la posición 3. Se afirma que estos compuestos son inhibidores de Pim-cinasa.
- 20 La Publicación Estadounidense US 2006/0094699 revela compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina que transportan un grupo $-C(=O)NH$ -fenilo, $-C(=O)(4$ -metilpiperidinilo) o $-C(=O)NMe(CH_2$ -trimetilpirazolilo) en la posición 3 para su uso en terapia de combinación con un agonista receptor de glucocorticoide.

Se ha descubierto ahora que ciertos compuestos pirazolo[1,5-a]pirimidina que transportan un grupo arilo o heterocíclico sustituido con heteroarilo en la posición 5 y un grupo que tiene la fórmula $NR^1C(=O)R^2$ en la posición 3, en donde R^1 y R^2 son lo definido en la presente, son inhibidores de Trk cinasas, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB, que son útiles para tratar trastornos y enfermedades que se pueden tratar inhibiendo TrkA y/o TrkB cinasas, tales como el dolor, que incluye dolor crónico y agudo, o cáncer. Ciertos compuestos que son inhibidores dobles de TrkA y TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de varios tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor quirúrgico, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fractura de huesos. La selectividad para TrkA y/o TrkB es particularmente deseable para su uso en el tratamiento del dolor. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer, la inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas.

15

Por consiguiente, una realización de esta invención proporciona un compuesto de la Fórmula general I:



I

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

R^1 es H o (1-6C alquilo);

R^2 es NR^bR^c , (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, CF_3 , (1-4C)hidroxialquilo, -(1-4C alquilo)hetAr¹, -(1-4C alquilo)NH₂, -(1-4C alquilo)NH(1-4C alquilo), -(1-4C alquilo)N(1-4C alquilo)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenilo que se sustituye optativamente con NHSO₂(1-4C alquilo), o (3-6C)^ecicloalquilo que se sustituye
 5 optativamente con (1-4C alquilo), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alquilo), CO₂H, C(=O)NR^eR^f o C(=O)OR^g;
 R^b es H o (1-6C alquilo);
 R^c es H, (1-4C)alquilo, (1-4C)hidroxialquilo, hetAr³, o fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados
 10 independientemente de halógeno, CN, CF₃ y -O(1-4C alquilo),
 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo en donde dicho anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, (1-4C alquilo), (1-4 C)alcoxi, -OC(=O)(1-4C alquilo), NH₂, -
 15 NHC(=O)O(1-4C alquilo) y (1-4C)hidroxialquilo,
 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes
 20 seleccionados independientemente de OH, halógeno, CF₃, (1-4C)alquilo, CO₂(1-4C alquilo), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alquilo) y oxo,
 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo se sustituye optativamente con CO₂(1-4C alquilo);

hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno;

hetAr² es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo y que optativamente tiene un segundo
5 heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), halógeno, - (1-4 C)alcoxi, y NH(1-4C alquilo);

hetCyc¹ es un anillo azacíclico de 4-6 miembros unidos a carbono
10 optativamente sustituidos con un o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), y CO₂(1-4C alquilo);

hetCyc² es un anillo de piridinona o piridazinona que se sustituye optativamente con un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo;

hetAr³ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos
15 del anillo seleccionados independientemente de N y O y optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo;

R^e es H o (1-4C)alquilo;

R^f es H, (1-4C)alquilo, o (3-6C)cicloalquilo;

20 o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 5-6 miembros que optativamente tiene un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de N y O, en donde el anillo azacíclico se sustituye optativamente con OH;

R^g es H o (1-6C)alquilo;

Y es (i) fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye

5 optativamente con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$;

R^d es H o (1-4C alquilo);

R^3 es H o (1-4C alquilo);

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-

10 4C)alcoxi, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C alquilo})$ y CH_2OH ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I R^2 se selecciona de cualquiera de los valores descritos anteriormente, diferentes de $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ or $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$.

15

En ciertas realizaciones de la Fórmula I R^1 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^1 es (1-6C)alquilo. Un ejemplo particular es metilo.

20

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^2 es un grupo que tiene la fórmula NR^bR^c de manera tal que el grupo e la posición 3 del núcleo de pirazolo[1,5-a]pirimidina de la Fórmula I tiene la fórmula $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

En ciertas realizaciones, R^b es H o (1-6C alquilo).

En ciertas realizaciones, R^b es H. En ciertas realizaciones, R^b es (1-6C alquilo), por ejemplo Me.

5

En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c donde R^c es H, (1-4C)alquilo, (1-4C)hidroxialquilo, $hetAr^3$, o fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CF_3 y -O(1-4C alquilo).

10

En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c , en donde R^c es hidrógeno. En realizaciones particulares, el grupo representado por NR^bR^c es NH_2 .

15

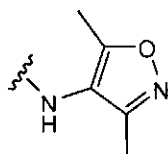
En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c , en donde R^c es (1-4C)alquilo. Ejemplos de ellos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y similares. En realizaciones particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye $NHMe$, NMe_2 y $NH(t-butilo)$.

20

En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es (1-4C)hidroxialquilo. Ejemplos de ellos incluyen CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En realizaciones particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye $NMe(CH_2CH_2OH)$.

En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es $hetAr^3$, y $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros optativamente sustituido que tiene 1-2

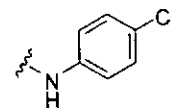
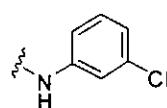
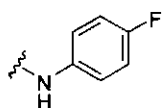
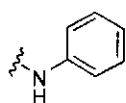
heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O. Un ejemplo de hetAr^3 incluye un anillo de isoxazolilo. En ciertas realizaciones, hetAr^3 es no sustituido. En otras realizaciones, hetAr^3 se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo, por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y etilo. Ejemplos de hetAr^3 incluyen dimetilisoxazolilo. En realizaciones particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye el grupo que tiene la estructura:

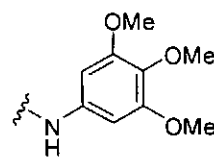
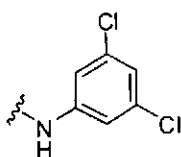
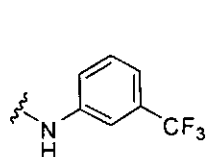
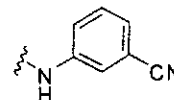
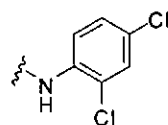
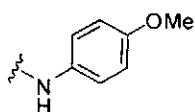
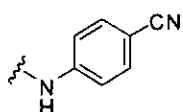


10

En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c , donde R^b es un grupo fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CF_3 y O-(1-4C alquilo). Ejemplos de R^c incluyen fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo, y trimetoxifenilo. Ejemplos más particulares incluyen 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo. En realizaciones particulares, el grupo representado por NR^bR^c incluye las estructuras:

20





- 5 En ciertas realizaciones, R^2 es NR^bR^c donde R^c se selecciona de H, Me, t-butilo, CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$, dimetilisoxazolilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo, y trimetoxifenilo. Ejemplos más particulares de ellos incluyen 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-4-diclorofenilo, 3-
- 10 (trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo. En una realización, R^b es H. En una realización, R^b es (1-6C alquilo), por ejemplo metilo.

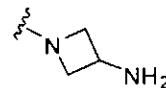
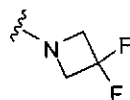
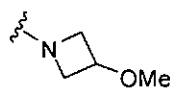
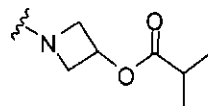
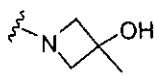
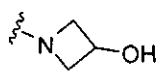
En ciertas realizaciones, R^2 es $-NR^bR^c$, en donde:

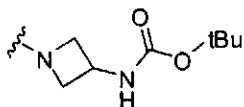
- (i) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de
- 15 nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, (1-4C alquilo), (1-4 C)alcoxi, $-OC(=O)(1-4C \text{ alquilo})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C \text{ alquilo})$ y (1-4C)hidroxialquilo, o
- (ii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un
- 20 heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes

seleccionados de OH, halógeno, CF₃, (1-4C)alquilo, CO₂(1-4C alquilo), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alquilo) y oxo, o

(iii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que optativamente tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo se sustituye optativamente con CO₂(1-4C alquilo).

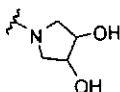
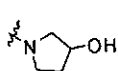
En ciertas realizaciones, R² es -NR^bR^c, en donde -NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes optativamente seleccionados de OH, (1-4C alquilo), -O(1-4C alquilo), -OC(=O)(1-4C alquilo), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alquilo) y (1-4C)hidroxialquilo. Ejemplos de ellos incluyen anillos de azetidino optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, OH, metilo, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂, NH₂, -NHC(=O)OC(CH₃)₃ y CH₂OH. Ejemplos particulares de R² cuando están representados por -NR^bR^c, en donde -NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros, incluyen las estructuras:

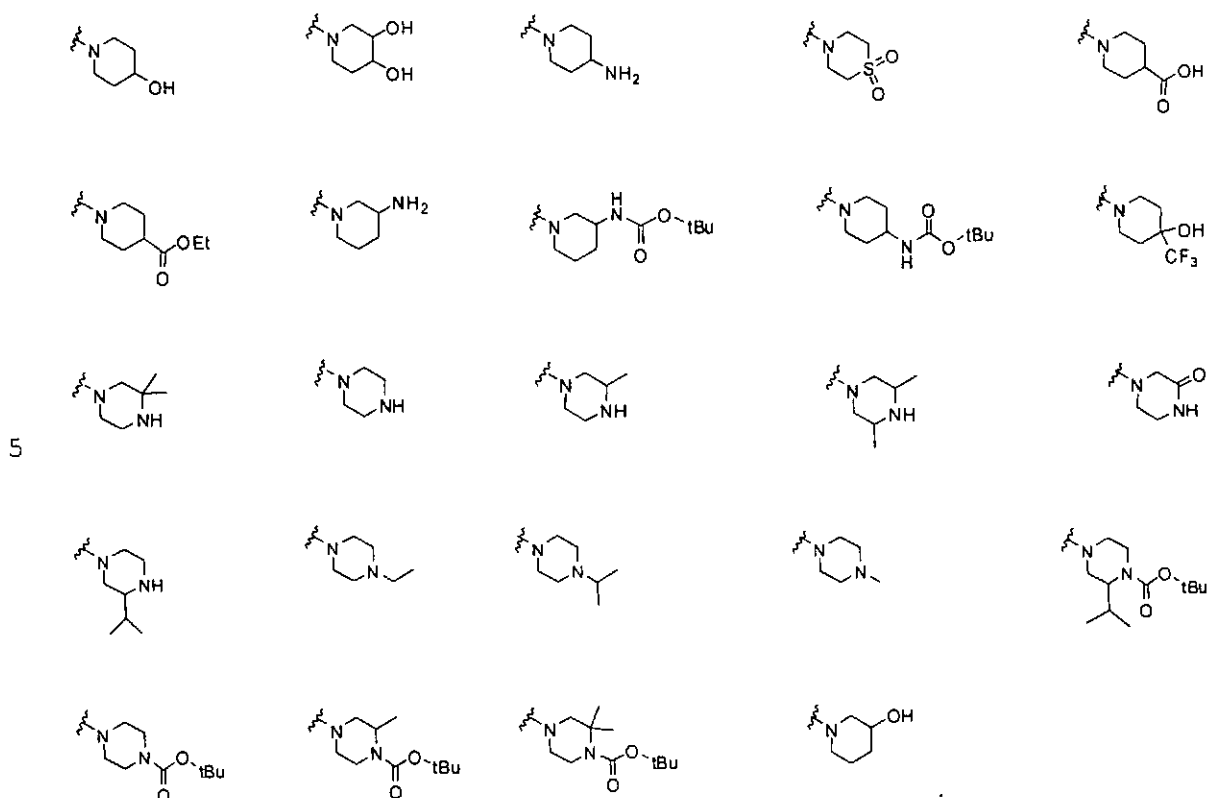




En ciertas realizaciones, R^2 es $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo azacíclico de 4 miembros optativamente sustituido con con uno o dos
5 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, (1-4C alquilo), y -O(1-4C alquilo), por ejemplo OH, Me y OMe.

En ciertas realizaciones, R^2 es $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es
10 nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CF_3 , (1-4C)alquilo, CO_2 (1-4C alquilo), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (1-4C alquilo) y oxo. Ejemplos de ellos incluyen anillos de
15 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y piperidinosulfona optativamente sustituido. Ejemplos de sustituyentes en el anillo heterocíclico de 5-6 miembros incluyen OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y oxo. En una realización, el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o dos de dichos sustituyentes. Ejemplos
20 particulares de R^2 cuando está representado por $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros, incluyen las estructuras:



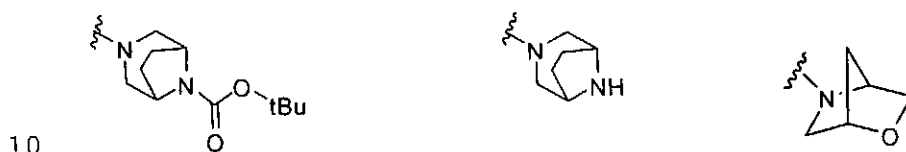


- En ciertas realizaciones, R^2 es $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 5 miembros optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH y (1-4C) alquilo, por ejemplo OH y Me. En ciertas realizaciones, $-NR^bR^c$ forma un anillo azacíclico optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH y Me.

En ciertas realizaciones, R^2 es $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de 6 miembros optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH y (1-4C)alquilo, por ejemplo OH y Me.

En ciertas realizaciones, R^2 es $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado N y O, en donde dicho anillo se sustituye optativamente con $CO_2(1-4C \text{ alquilo})$. Ejemplos

5 de anillos heterocíclicos de puente incluyen anillos de diazabicyclooctano tales como anillos de oxa-azabicyclo[2.2.1]heptano, que se sustituyen optativamente con $CO_2(1-4C \text{ alquilo})$, tal como $CO_2C(CH_3)_3$. Ejemplos particulares de R^2 cuando están representados por $-NR^bR^c$, en donde $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros, incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, R^2 se selecciona de (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, CF_3 , $-(1-4C)hidroxialquilo$, (1-4C alquilo)hetAr¹, y $-(1-4C \text{ alquilo})NH(1-4C \text{ alquilo})$.

15

En ciertas realizaciones, R^2 es (1-4C)alquilo. Ejemplos particulares incluyen metilo, isopropilo y terc-butilo.

En ciertas realizaciones, R^2 es (1-4C)fluoroalquilo. Un ejemplo particular incluye

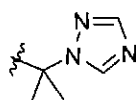
20 $CF(CH_3)_2$.

En ciertas realizaciones, R^2 es CF_3 .

En ciertas realizaciones, R^2 es (1-4C)hidroxialquilo. Ejemplos particulares incluyen $C(CH_3)_2OH$ y $C(CH_3)_2CH_2OH$.

En ciertas realizaciones, R^2 es $-(1-4C \text{ alquilo})hetAr^1$, en donde $hetAr^1$ es un
 5 anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo. Un ejemplo de $hetAr^1$ es un anillo de triazolilo, tal como 1,2,4-triazolilo. Ejemplos de la parte de (1-4C)alquilo incluyen metileno, etileno, dimetilmetileno, y similares. Un valor particular para R^2 cuando está representado por $-(1-4C \text{ alquil})hetAr^1$ es la estructura:

10



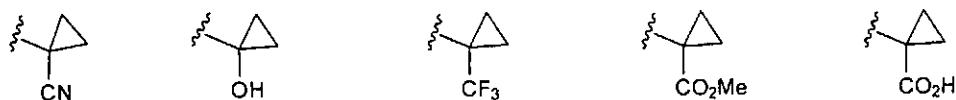
En ciertas realizaciones, R^2 es $-(1-4C \text{ alquilo})NH(1-4C \text{ alquilo})$. Ejemplos incluyen grupos que tienen la fórmula $(1-4C \text{ alquilo})NHCH_3$. Un valor particular incluye $-C(CH_3)_2NHCH_3$.

15

En ciertas realizaciones, R^2 se selecciona de metilo, isopropilo, terc-butilo, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , $C(CH_3)_2OH$ y $C(CH_3)_2CH_2OH$, 2-(1,2,4-triazolil)propan-2-ilo, y $-C(CH_3)_2NHCH_3$.

20 En ciertas realizaciones, R^2 es (3-6C alquilo) que se sustituye optativamente con (1-4C alquilo), CN, OH, OMe, NH_2 , NMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ alquilo})$ o CO_2H . En ciertas realizaciones, R^2 es un anillo de ciclopropilo

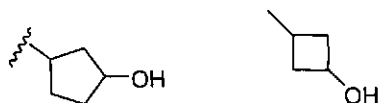
optativamente sustituido con (1-4C alquilo), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alquilo) o CO₂H. Ejemplos particulares de R² incluyen las estructuras:



5

En ciertas realizaciones, R² es un (3-6C cicloalquilo) que incluye anillos de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo optativamente sustituidos con (1-4C alquilo), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alquilo) o CO₂H. Ejemplos de ellos incluyen

10 anillos de ciclobutilo y ciclopentilo optativamente sustituidos con OH. Otros ejemplos de R² incluyen las estructuras:



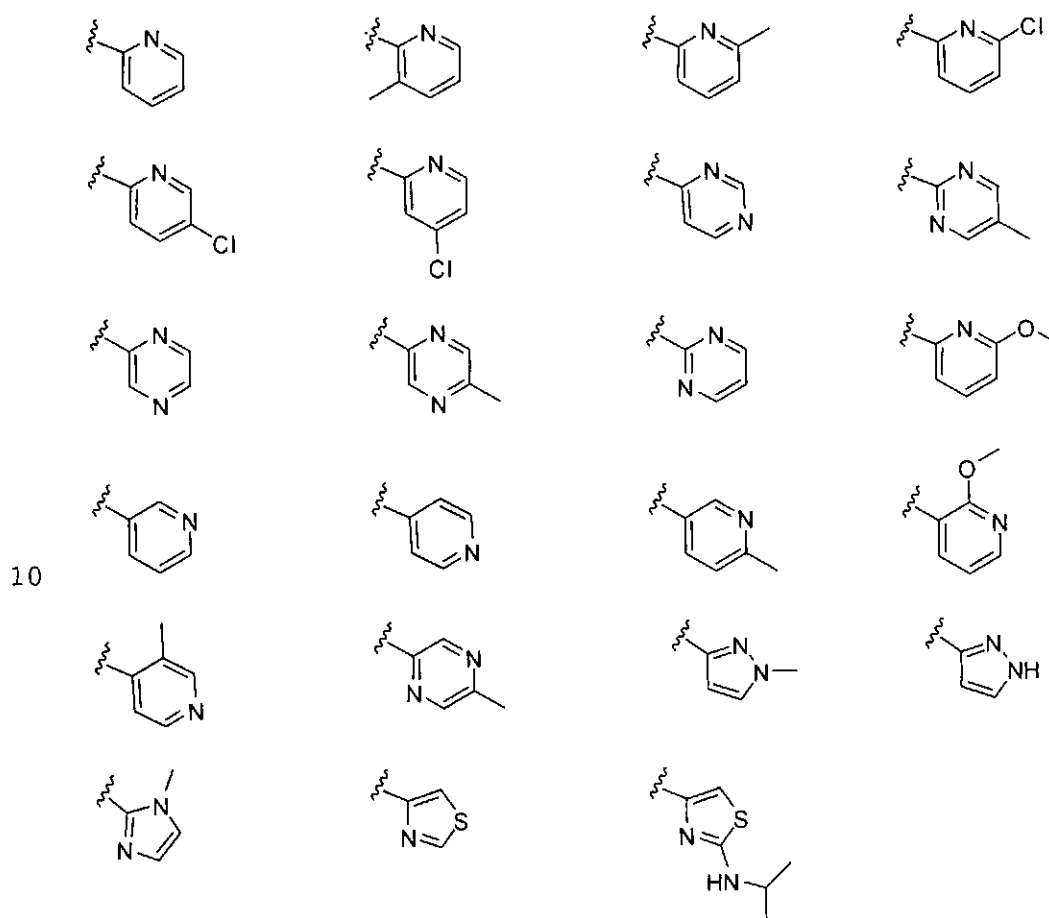
15 En ciertas realizaciones, R² se selecciona de hetAr², hetCyc¹ y hetCyc².

En ciertas realizaciones, R² es hetAr². Ejemplos de hetAr² incluyen anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

20 (1-4C alquilo), halógeno, (1-4C) alcoxi y NH(1-4C alquilo). Ejemplos particulares de sustituyentes para hetAr² incluyen anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo optativamente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), halógeno, (1-4C)alcoxi y NH(1-4C alquilo). Ejemplos particulares de sustituyentes de hetAr^2 incluyen metilo, etilo, cloro, OMe, y $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$. En ciertas realizaciones, hetAr^2 se sustituye optativamente con 1 o 2 de dichos

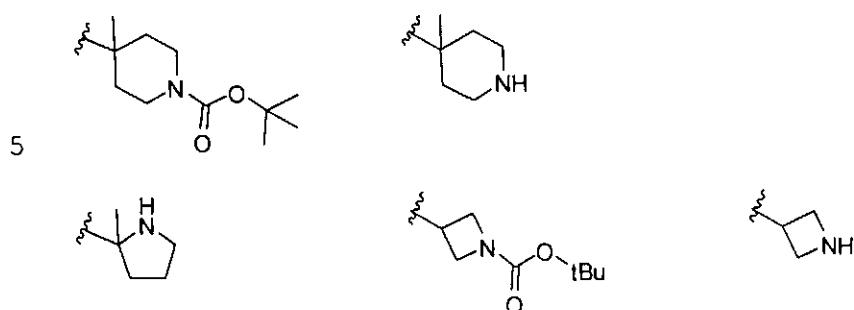
5 sustituyentes. Valores particulares de hetAr^2 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, R^2 es hetCyc^1 . Ejemplos de hetCyc^1 incluyen anillos de

15 azetidino, pirrolidino y piperidino unidos a carbono optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C

alquilo, CO_2H y $\text{CO}_2(1\text{-4C alquilo})$. Ejemplos de sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo, CO_2Me , CO_2Et y $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En una realización, hetCyc^1 se sustituye optativamente con uno o dos de dichos sustituyentes. Valores particulares para R^2 representado por hetCyc^1 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, R^2 se hetCyc^2 . Ejemplos de ellos incluyen un anillo de piridinona o piridazinona que se sustituye optativamente con un sustituyente
 10 seleccionado de (1-4C) alquilo tal como un grupo metilo o etilo. Valores particulares de R^2 cuando está representado por hetCyc^2 incluyen las estructuras:

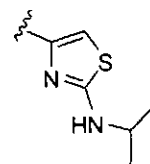
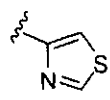
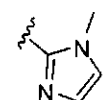
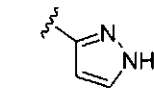
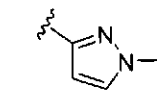
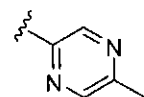
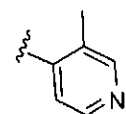
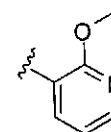
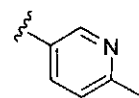
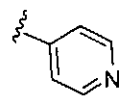
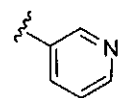
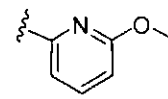
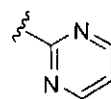
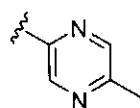
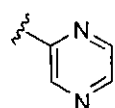
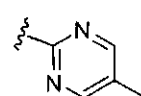
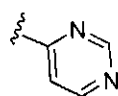
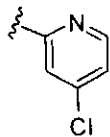
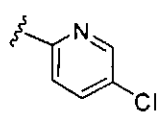
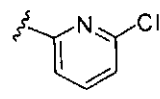
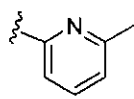
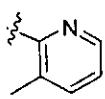
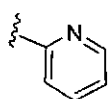


15 En ciertas realizaciones, R^2 se selecciona de (i) anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), halógeno, (1-4C)alcoxi y $\text{NH}(1\text{-4C alquilo})$; (ii) anillos de azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo unidos a carbono optativamente sustituidos con uno o más
 20 sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), CO_2H y

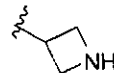
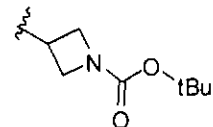
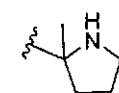
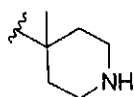
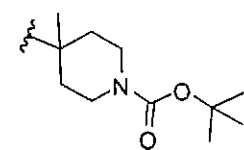
CO₂(1-4C alquilo); y (iii) un anillo de piridinona o piridazinona que se sustituye optativamente con un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo.

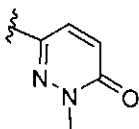
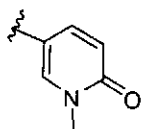
En ciertas realizaciones, R² se selecciona de las estructuras:

5

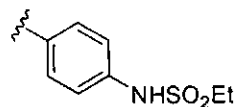
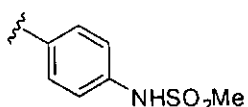
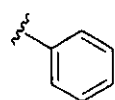


10





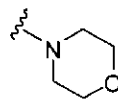
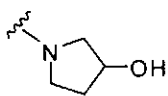
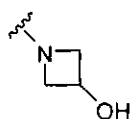
- En ciertas realizaciones, R^2 es fenilo que se sustituye optativamente con un grupo NHSO_2 (1-4C alquilo) tal como un grupo metanosulfonamido o un etanosulfonamido. Valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ o $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$.

- 10 En ciertas realizaciones, R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$. En ciertas realizaciones, R^e es H o (1-4C)alquilo y R^f es H, (1-4C)alquilo, o (3-6C)cicloalquilo. Los valores particulares para R^2 incluyen $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ y $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -ciclopropilo.

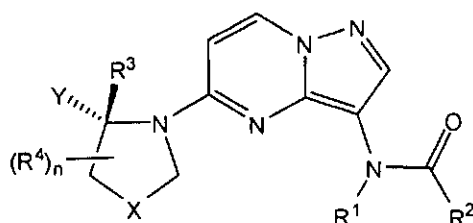
- 15 En ciertas realizaciones, R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, en donde NR^eR^f forma un anillo azabíclico de 4-6 miembros que optativamente tiene un heteroátomo adicional del anillo seleccionado de N y O, en donde el anillo azabíclico se sustituye optativamente con OH. Los valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones donde R^2 es $C(=O)OR^g$. Ejemplos particulares incluyen $C(=O)OH$ y $C(=O)Me$.

- Con referencia ahora a los sustituyentes en el anillo en la posición 5 de la
- 5 Fórmula I, en una realización Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C) alcoxi, CF_3 y CHF_2 . En una realización, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OMe, CF_3 y CHF_2 . En ciertas realizaciones, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o
- 10 dos de dichos sustituyentes. Valores particulares para Y incluyen fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo y 3-cloro-5-fluorofenilo.
- 15 En una realización, Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S y optativamente sustituido con uno o más átomos de halógeno. Ejemplos de ellos incluyen grupos piridilo y tienilo optativamente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo uno o más átomos de fluoro. Valores particulares para Y incluyen 2-
- 20 piridilo, 3-piridilo, 5-fluoropirid-3-ilo y 2-tienilo.

En una realización, el grupo Y tiene la configuración absoluta que se muestra en la Figura la:



1a

Con referencia al sustituyente de R^3 , en una realización R^3 es H. En una
 5 realización, R^3 es (1-4C)alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o
 butilo. Valores particulares para R^3 incluyen hidrógeno y metilo.

Con referencia al sustituyente de R^4 , en una realización R^4 es halógeno.
 Ejemplos particulares son fluoro y cloro.

10

En una realización, R^4 es (1-4C)alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
 o butilo. Un ejemplo particular es metilo.

En una realización, R^4 es OH.

15 En una realización, R^4 es (1-4 C)alcoxi, por ejemplo OMe y OEt.

En una realización, R^4 es NH_2 .

En una realización, R^4 es $NH(1-4C \text{ alquilo})$, por ejemplo NHMe, NHEt, NHPr,
 20 NHiPr o NHBu. Un ejemplo particular es NHMe.

En una realización, R^4 es CH_2OH .

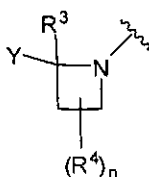
En una realización, cada R^4 se selecciona independientemente de F, Cl, OH, OMe, NH_2 , Me, CH_2OH y NHMe.

- 5 En una realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, n es 0, 1, 2 or 3. En una realización, n es 0, 1 o 2.

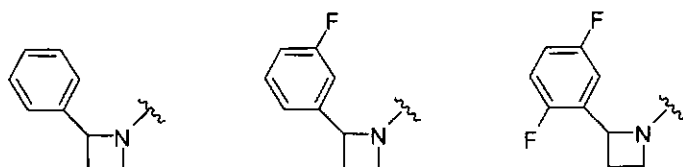
Continuando con la referencia al anillo de la posición 5 de la Fórmula I, en ciertas realizaciones, X es nulo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

10

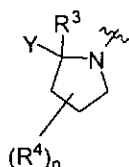
En una realización, X es nulo, de manera tal que el anillo heterocíclico e la posición 5 de la Fórmula I tenga la estructura:



- 15 donde R^3 , R^4 , Y y n son lo definido en la presente. En una realización, Y es fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 . En una realización, Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye
- 20 optativamente con uno o más átomos de halógeno. En una realización, R^3 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es metilo. Un ejemplo particular del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es nulo incluye las estructuras:



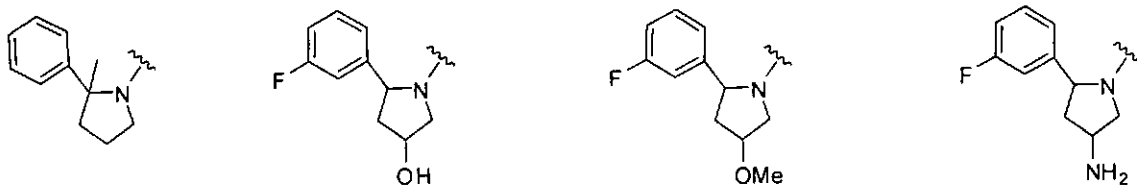
En una realización, X es CH₂, de manera tal que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tenga la estructura:



5

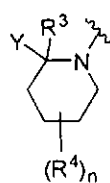
donde R³, R⁴, Y y n son lo definido en la presente. En una realización Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF₃ y CHF₂. En una realización, Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno. En una realización, R³ es hidrógeno. En otra realización, R³ es metilo. En una realización, cada R⁴ se selecciona independientemente de F, Cl, Me, OH, OMe, NH₂, NHMe, CH₂OH, CHF₂ y CF₃. En una realización, n es 0, 1 o 2. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es CH₂ incluyen las estructuras:

15





En una realización, X es CH₂CH₂, de manera tal que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tenga la estructura:



donde R^3 , R^4 , Y y n son lo definido anteriormente. En una realización, fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 . En una realización,

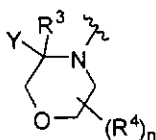
5 Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno. En una realización, R^3 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es metilo. En una realización, n es 0, 1 o 2. En una realización, n es 0. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de

10 la Fórmula I cuando X es CH_2CH_2 incluyen las estructuras:



En una realización, X es $-CH_2O-$. En una realización, el anillo heterocíclico en la

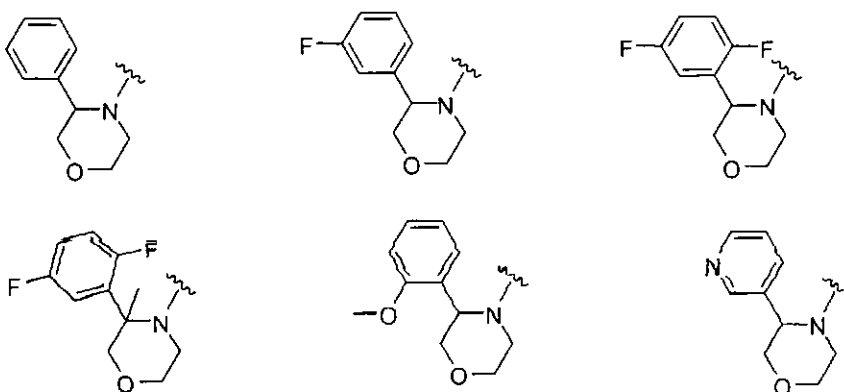
15 posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



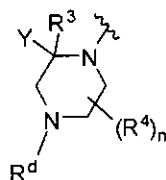
donde R^3 , R^4 , Y y n son lo definido anteriormente. En una realización, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 . En una realización, Y es fenilo

20 optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F y (1-4C)alcoxi. En una realización, Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que

- tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno. En una realización, R^3 es hidrógeno. En una realización, R^3 es metilo. En una realización, n es 0, 1 o 2. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la
- 5 Fórmula X es $-\text{CH}_2\text{O}-$ incluyen las estructuras:



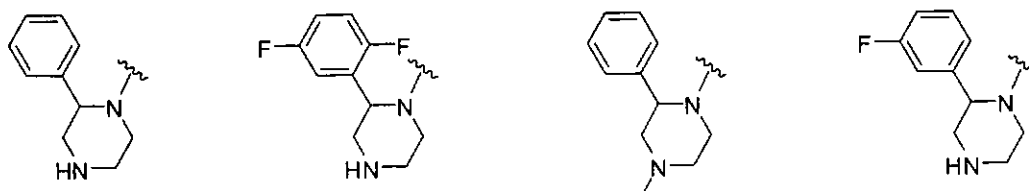
- 10 En una realización, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$. En una realización, el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



- donde R^3 , R^4 , Y, R^d y n son lo definido anteriormente. En una realización, R^d es H. En una realización, R^d es (1-4C alquilo), por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo. Un ejemplo particular es metilo. En una realización, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 . En una realización, Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del
- 15

anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno. En una realización, n es 0. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es -CH₂NR^d- incluyen las estructuras:

5



Los compuestos de la Fórmula I incluyen el compuesto de la Fórmula Ib, en
10 donde:

R¹ es H o (1-6C alquilo);

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de
nitrógeno del anillo en donde dicho anillo heterocíclico se sustituye
15 optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente
de halógeno, OH, (1-4C alquilo), (1-4 C)alcoxi, -OC(=O)(1-4C alquilo), NH₂, -
NHC(=O)O(1-4C alquilo) y (1-4C)hidroxialquilo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que es nitrógeno y que
optativamente tiene un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de
20 N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno
o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CF₃,
(1-4C)alquilo, CO₂(1-4C alquilo), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alquilo) y oxo;

Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 ;

X es nulo, $-\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H o (1-4C alquilo);

- 5 cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-4 C)alcoxi, NH_2 , NH (1-4C alquilo) y CH_2OH ; y
n es 0, 1, o 2.

- 10 En una realización de la Fórmula Ib, Y se fenilo optativamente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En una realización de la Fórmula Ib, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más átomos de flúor.

- 15 En una realización de la Fórmula Ib, NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, (1-4C alquilo), (1-4 C)alcoxi, $-\text{OC}(=\text{O})$ (1-4C alquilo), NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C alquilo) y (1-4C)hidroxialquilo, o (ii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo del
20 anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halógeno, CF_3 , (1-4C)alquilo, CO_2 (1-4C alquilo), CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C alquilo) y oxo.

En una realización de la Fórmula I, NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que es nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados

5 independientemente de OH, halógeno, CF_3 , (1-4C)alquilo, CO_2 (1-4C alquilo), CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alquilo})$ y oxo.

En una realización de la Fórmula Ib, n es cero o uno.

10 En una realización de la Fórmula Ib, R^3 es hidrógeno.

Los compuestos de la Fórmula Ib incluyen compuestos de la Fórmula Ic en donde:

R^1 es H o (1-6C alquilo);

15 R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, (1-4C alquilo), (1-4 C)alcoxi, $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C alquilo})$, NH_2 , -

20 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alquilo})$ y (1-4C)hidroxialquilo;

Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 ;

X es $-\text{CH}_2-$;

R^3 es H o (1-4C alquilo);

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-4C)alcoxi, NH_2 , $NH(1-4C \text{ alquilo})$ y CH_2OH ; y n es 0, 1, o 2.

- 5 En una realización de la Fórmula Ic, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c se sustituye optativamente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, OH, metilo, OMe, $OC(=O)C(CH_3)_2$, NH_2 , $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ y CH_2OH .

- En una realización de la Fórmula Ic, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es
 10 un anillo azacíclico de 4 miembros optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, (1-4C alquilo), y $-O(1-4C \text{ alquilo})$, por ejemplo OH, Me y OMe.

- En una realización de la Fórmula Ic, Y es fenilo optativamente sustituido con uno
 15 o más átomos de flúor.

Los compuestos de la Fórmula Ib también incluyen compuestos de la Fórmula Id en donde

R^1 es H o (1-6C alquilo);

20 R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que optativamente tiene un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de OH, halógeno, CF_3 , (1-4C)alquilo, CO_2 (1-4C alquilo), CO_2H , NH_2 , $\text{NHC(=O)O(1-4C alquilo)}$ y oxo;

Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 ;

5 X es $-\text{CH}_2-$;

R^3 es H o (1-4C alquilo);

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-4C)alcoxi, NH_2 , NH(1-4C alquilo) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, o 2.

10

En una realización de la Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ y oxo.

15

En una realización de la Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5-6 miembros optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ y oxo.

20

En una realización de la Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5 miembros optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $\text{CO}_2\text{C(CH}_2)_3$ y oxo.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Id, $-NR^bR^c$ forma un anillo azacíclico de 5 miembros sustituido optativamente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH y Me.

5

En una realización de la Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 6 miembros sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_2)_3$ y oxo.

10

En una realización de la Fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 6 miembros optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH y (1-4C) alquilo, por ejemplo OH y Me.

15

En una realización de la Fórmula Id, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En una realización de la Fórmula Id, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

20

En una realización de la Fórmula Ic o Id, n es cero o uno.

En una realización de la Fórmula Ic o Id, R^3 es hidrógeno.

En una realización de la Fórmula Ic o Id, R^1 es hidrógeno.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen el compuesto de la Fórmula Ic, en donde:

R^1 es H o (1-6C alquilo);

R^2 es NR^bR^c ;

- 5 NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, (1-4C alquilo), (1-4 C)alcoxi, $-OC(=O)(1-4C$ alquilo), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ alquilo) y (1-4C)hidroxialquilo,
- 10 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que optativamente tiene un heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, CF_3 , (1-4C)alquilo,
- 15 $CO_2(1-4C$ alquilo), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ alquilo) y oxo;

Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, $-CH_2-$, o $-CH_2CH_2-$;

- 20 R^3 es H o (1-4C alquilo);

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-4 C)alcoxi, NH_2 , $NH(1-4C$ alquilo) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, o 2.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula If, en donde:

R^1 es H o (1-6C alquilo);

R^2 es (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, CF_3 , (1-4C)hidroxialquilo, -(1-4C alquilo)hetAr¹, -(1-4C alquilo)NH₂, -(1-4C alquilo)NH(1-4C alquilo), -(1-4C alquilo)N(1-4C alquilo)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenilo que se sustituye optativamente con NHSO₂(1-4C alquilo), o (3-6C)cicloalquilo que se sustituye optativamente con (1-4C alquilo), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alquilo), CO₂H, C(=O)NR^eR^f o C(=O)OR^g;

10 hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;

hetAr² es un anillo de heteroarilo que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo y que optativamente tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), halógeno, -(1-4 C)alcoxi, y NH(1-4C alquilo);

hetCyc¹ es un anillo azacíclico de 4-6 miembros optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), y

20 CO₂(1-4C alquilo);

hetCyc² es un anillo de piridinona o piridazinona que se sustituye optativamente con un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo;

R^e es H o (1-4C)alquilo;

R^f es H, (1-4C)alquilo, o (3-6C)cicloalquilo;

o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 5-6 miembros que optativamente tiene un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de N y O, en donde el anillo azacíclico se sustituye optativamente con OH;

R^g es H o (1-6C)alquilo;

- 5 Y es (i) fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde el anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno;
- 10 X es nulo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 R^d es H o (1-4C)alquilo;
 R^3 es H o (1-4C)alquilo;
 cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-4C)alcoxi, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C} \text{ alquilo})$ y CH_2OH ; y
- 15 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En una realización de la Fórmula If, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 .

- 20 En una realización de la Fórmula If, Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo optativamente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la Fórmula If, R^2 se selecciona de (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, CF_3 , -(1-4C)hidroxialquilo, (1-4C alquilo)hetAr¹, y -(1-4C alquilo)NH(1-4C alquilo).

- 5 En una realización de la Fórmula If, R^2 se selecciona de metilo, isopropilo, terc-butilo, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , $C(CH_3)_2OH$ y $C(CH_3)_2CH_2OH$, 2-(1,2,4-triazolil)propan-2-ilo, y $-C(CH_3)_2NHCH_3$.

- En una realización de la Fórmula If, R^2 es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo y
10 ciclopentilo optativamente sustituido con (1-4C alquilo), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C alquilo)$ o CO_2H .

En una realización de la Fórmula If, R^2 se selecciona de hetAr², hetCyc¹, y hetCyc².

- 15 En una realización de la Fórmula If, R^2 se selecciona de (i) anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), halógeno, (1-4C)alcoxi y NH(1-4C alquilo); (ii) anillos de azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo unidos a carbono sustituidos con uno o más
20 sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo), CO_2H y $CO_2(1-4C alquilo)$; y (iii) un anillo de piridinona o piridazinona que se sustituye optativamente con un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo.

En una realización de la Fórmula If, R^2 es $C(=O)NR^eR^f$ o $C(=O)OR^g$.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen el compuesto de la Fórmula Ig, en donde:

R^1 es H o (1-6C alquilo);

5 R^2 es NR^bR^c ;

R^b es H o (1-6C alquilo);

R^c es H, (1-4C)alquilo, (1-4C)hidroxialquilo, $hetAr^3$, o fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CF_3 y -O(1-4C alquilo);

10 $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y optativamente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo;

Y es (i) fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes
15 seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno;

X es nulo, $-CH_2-$, o $-CH_2CH_2-$;

20 R^d es H o (1-4C alquilo);

R^3 es H o (1-4C alquilo);

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, (1-4C)alquilo, OH, (1-4C)alcoxi, NH_2 , $NH(1-4C alquilo)$ y CH_2OH ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En una realización de la Fórmula Ig, Y es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, (1-4C)alcoxi, CF_3 y CHF_2 .

5

En una realización de la Fórmula Ig, Y es un anillo de heteroarilo que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo se sustituye optativamente con uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la Fórmula Ig, R^c se selecciona de H, Me, t-butilo,
 10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, dimetilisoxazolilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo, y trimetoxifenilo. Ejemplos más particulares incluyen 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-4-diclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo.

15

En una realización de la Fórmula Ig, n es 0, 1 o 2.

Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener un o más centros de asimetría y pueden en consecuencia prepararse
 20 y aislarse en una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica o diastereoérica, o en una forma enantioméricamente pura. Se desea que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen en forma no taxativa, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como

mezclas de ellos tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

En las estructuras que se muestran en la presente, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una línea de cuña llena o de guiones que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero no se especifica y define.

10

También se apreciará que ciertos compuestos de la Fórmula I se pueden usar como compuestos intermedios para otros compuesto de la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Además, los compuestos de la Fórmula I incluyen otras sales que no necesariamente son sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I. Ejemplos de sales particulares sales de sulfato de hidrógeno, sales de clorhidrato y sales de trifluoroacetato.

15
20

También se apreciará que los compuestos de la Fórmula I y sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos, y por consiguiente que cualquiera de tales solvatos está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de la invención incluyen compuestos en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

El término "(1-4C) alquilo" como se usa en la presente se refiere a radicales de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturados de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de ellos incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, y 2-metil-2-propilo.

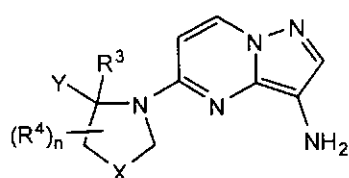
El término "(1-4C) alcoxi" como se usa en la presente se refiere a radicales monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en donde el radical está sobre los átomos de oxígeno.

El término "(1-4C) hidroxialquilo" como se usa en la presente se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo OH.

El término "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él definida en la presente que comprende:

- 5 (a) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula II



II

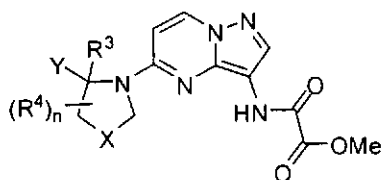
- con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

- 10 (b) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c y R^b se H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula II con un compuesto que tiene la fórmula $O=C=N-R^c$, o
- (c) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $hetAr^2$ o un anillo de fenilo que se sustituye optativamente con $NHSO_2(1-4C \text{ alquilo})$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base, o
- 15 (d) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $(1-4C)\text{alquilo}$, $(1-4C)\text{fluoroalquilo}$, CF_3 , $(1-4C)\text{hidroxialquilo}$, o $(3-6C)\text{cicloalquilo}$ que se sustituye optativamente con $(1-4C \text{ alquilo})$, CN , OH , CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ alquilo})$ o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de
- 20

la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $(R^2CO)_2O$ en la presencia de una base; o

- (e) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, CF_3 , (1-4C)hidroxialquilo, o (3-6C)cicloalquilo que se sustituye optativamente con (1-4C alquilo), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C$ alquilo) o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

- (f) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $C(=O)NR^eR^f$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



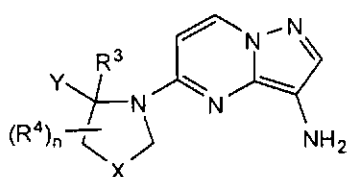
VII

- (g) con un compuesto que tiene la fórmula HNR^eR^f en la presencia de una base, o
- (h) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $C(=O)OR^g$, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo, y tratarlo con un hidróxido de metal alcalino para preparar un compuesto de la fórmula I en donde R^g es H; y eliminar o agregar cualquier grupo protector si se desea, y formar una sal si se desea.

Con referencia a los métodos (a) y (b), ejemplos de reactivos de acoplamiento adecuados incluyen CDI (carbonil diimidazol), fosgeno, y carbonato de bis(triclorometilo). La reacción se realiza optativamente en la presencia de una
 5 base de amina terciaria, tal como DIEA (diisopropiletilamina). Los solventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

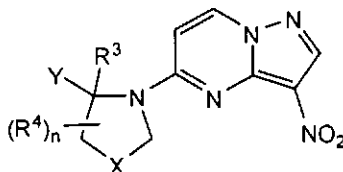
Los compuestos de la Fórmula II

10



II

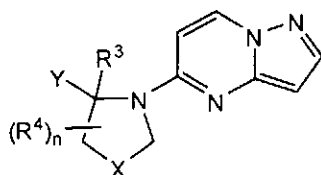
se pueden preparar reduciendo un compuesto correspondiente de la fórmula III



III

15 en condiciones de reducción saturada, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con polvo de zinc en condiciones ácidas, tal como en la presencia de NH_4Cl (acuoso saturado), HCl , o ácido acético. Otro ejemplo de dichas condiciones de reducción incluye hacer reaccionar compuestos de la fórmula III bajo una atmósfera de hidrógeno en la presencia de un catalizador
 20 de metal precioso a compuestos correspondientes de la fórmula II.

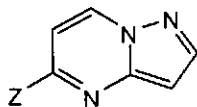
Los compuestos de la Fórmula III se pueden preparar nitrando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV



IV

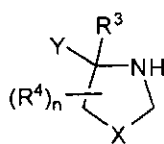
usando condiciones de nitración estándar conocidas en el arte, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula IV con ácido nítrico en la presencia de un agente de activación tal como TFA o ácido sulfúrico.

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar acoplando un compuesto correspondiente de la Fórmula V



V

donde Z es un grupo o átomo saliente, tal como un halógeno (por ejemplo, Cl) con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VI



VI

en donde R^3 , R^4 , n , X y Y como se define en la presente, en un solvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo *n*-butanol o isopropanol), a

temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas de entre 100°C y 180°C, por ejemplo a una temperatura de 140°C. Los compuestos de la Fórmula V están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos estándar conocidos en el arte.

5

También se cree que los compuestos de las Fórmulas II y III son novedosos y proporcionan otra realización de esta invención.

Con referencia al método (b), los solventes adecuados incluyen diclorometano, 10 dicloroetano, THF, y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

Con referencia al método (c), los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIEC (1-(3- 15 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y cualquier otro reactivo de acoplamiento conocido para personas expertas en el arte. Las bases adecuadas incluyen bases de amina terciaria tales como diisopropiletilamina (DIEA) y trietilamina. Los solventes adecuados incluyen DMF y CH₃CN. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente.

20

Con referencia al método (d), las bases adecuadas incluyen bases de amina tales como piridina o trietilamina, y los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIEC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y cualquier otro reactivo de acoplamiento

de amida conocido para los expertos en el arte. Los solventes adecuados incluyen diclorometano y dicloroetano. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas de entre 0°C y la temperatura ambiente.

- 5 La capacidad de los compuestos de actuar como inhibidores de TrkA se puede demostrar mediante los ensayos descritos en los Ejemplos A y B. La capacidad de los compuestos de actuar como inhibidores de TrkB se puede demostrar mediante el ensayo descrito en el Ejemplo B.
- 10 Los compuestos de la Fórmula I son útiles para tratar el dolor crónico y agudo, que incluye el dolor asociado con cáncer, cirugía, y fractura de huesos. Ciertos compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de varios tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fractura de huesos.
- 15 Los compuestos de la Fórmula I también son útiles para tratar cánceres que incluyen neuroblastoma, cáncer ovárico, pancreático y colorectal.
- Los compuestos de la Fórmula I también son útiles para tratar la inflamación y
- 20 ciertas enfermedades infecciosas.
- Además, los compuestos de la Fórmula I también pueden usarse para tratar cistitis intersticial (IC), síndrome de vejiga dolorosa (PBS), incontinencia urinaria, asma, anorexia, dermatitis atópica y soriasis.

Los compuestos de la Fórmula I también pueden usarse para tratar la desmielinación y la dismielinación promoviendo la mielinación, la supervivencia neuronal, y la diferenciación de oligodendrocitos a través del bloqueo de la interacción de Sp35-TrkA.

5

Los compuestos de la Fórmula I que son inhibidores dobles de TrkA y TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de varios tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor quirúrgico y dolor asociado con cáncer.

- 10 Los compuestos de la Fórmula I pueden tener valor terapéutico para ser útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos (tales como aquellas que implican la resorción de huesos). Ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen enfermedad ósea metastásica, pérdida de huesos inducida por el tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis
- 15 anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal. La osteoporosis se puede atribuir a (1) menopausia en las mujeres, (2) envejecimiento en hombres y mujeres, (3) crecimiento óseo inferior al óptimo durante la infancia y la adolescencia que derivó en que no alcanzara la masa ósea pico y/o (4) pérdida de huesos secundaria a otras condiciones de enfermedad, trastornos
- 20 de alimentación, medicaciones y/o tratamientos médicos.

Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son más localizadas. Un ejemplo particular es la osteolisis inducida por un tumor metastásico. En esta condición, los cánceres óseos o las metástasis óseas inducen la osteolisis localizada que provoca dolor, debilidad

ósea y fracturas. Dicha osteolisis localizada también permite que los tumores crezcan más creando más espacio para ellos en el hueso y liberando factores de crecimiento desde la matriz ósea. Los cánceres que actualmente se sabe que provocan osteolisis inducida por tumores incluyen tumores hematológicos (por ejemplo, mieloma, y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, de mamas, próstata, pulmón, renal y tiroides), el tratamiento de cuya totalidad contempla la presente invención.

Como se utiliza en la presente, el término tratamiento incluye profilaxis así como tratamiento de una condición existente.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero, en donde dicha enfermedad o condición es tratable con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno. En una realización particular, la invención proporciona un método para tratar el dolor, el cáncer, la inflamación la enfermedad neurodegenerativa o la infección de *Typanosoma cruzi* en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad osteolítica en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan mediante el mismo o diferente mecanismo de acción. Dicho tratamiento conjunto se puede realizar en la forma de la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como NSAID (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, y cetoprofeno), y opioides (tales como morfina) y agentes quimioterapéuticos.

15 En el campo de la oncología médica es una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro componente(s) de dicho tratamiento conjunto además de las composiciones de la presente invención puede ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores de transducción de señal y/o anticuerpos monoclonales.

20

Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos

intercalados, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de receptor retinoide, inhibidores de proteasoma, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, agentes citostáticos antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, e inhibidores de prenil-proteína transferasa.

Por la frase "cantidad eficaz" se entiende una cantidad del compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita el tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno particular que se puede tratar con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito en la presente.

La cantidad de un compuesto de la Fórmula I que corresponde a dicha cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero de todos modos la puede determinar en forma rutinaria un experto en el arte.

Como se usa en la presente, por el término "mamífero" se entiende un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad

descrita en la presente e incluye, en forma no taxativa, conejillos de Indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, que incluyen humanos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía
5 conveniente, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectal u oral),
la nariz, los pulmones, la musculatura o vasculatura, o transdérmica o dérmica.
Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa
conveniente, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones,
suspensiones, jarabes, aspersiones, supositorios, gele, emulsione, parches, etc.
10 dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en
preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores,
modificadores del pH, edulcorantes, agentes de volumen, y otros agentes
activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones son
estériles y están en una forma de solución o suspensión adecuada para la
15 inyección o infusión. Dichas composiciones forman otro aspecto de la invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una
composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I o una
sal farmacéuticamente aceptable de él, definida anteriormente. En una
20 realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la Fórmula I
junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto
de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para su uso en

terapia, tal como el tratamiento de una condición tratable con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, tal como la condición mediada por TrkA y/o TrkB, tal como una o más condiciones descritas en la presente.

- 5 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en el tratamiento de una condición que se puede tratar con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, tal como una condición mediada por TrkA y/o TrkB, tal como una condición definida anteriormente en la presente. En una realización, la
- 10 invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para su uso en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección con *Typanosoma cruzi*.
- 15 En una realización, un compuesto de la invención se selecciona de uno cualquiera de:
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;
- (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-
- 20 dimetilurea;
- (R)-1-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isobutiramida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida;
- 5 (R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-
- 10 carboxamida;
- N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
- 20 hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiacetidina-1-carboxamida;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
- 5 (R)-1-(4-clorofenil)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida;
- 10 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida;
- 15 4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida;

- N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
- 5 Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida;
- 1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo;
- 10 Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico;
- (S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- 15 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida;
- 20 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;

- (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
- 5 (R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) pivalamida;
- 10 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)azetidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azetidina-3-carboxamida;
- 4-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoi)-
- 15 4-metilpiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
- (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidina-4-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida;
- (R)-1-ciano-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida;

- (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpirrolidina-2-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-
- 10 carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metilpirazina-2-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida;
- (R)-5-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-4-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-idroxi-2,2-dimetilpropanamida;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-2-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida;
- 10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxamida;
- (R)-6-cloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida;
- (R)-4-(etilsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
- 15 a]pirimidin-3-il)benzamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 20 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isonicotinamida;

- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilnicotinamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metoxinicotinamida;
- 5 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilisonicotinamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-
- 10 metilpirazina-2-carboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;
- 15 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
- 20 a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida;

- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida;
- 5 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
- 10 hidroxiciclopentanocarboxamida;
- (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiciclobutanocarboxamida;
- 15 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²,N²-dimetiloxalamida;
- (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²-metiloxalamida;
- (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
- 20 il)oxalamida;
- (R)-N¹-ciclopropil-N²-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoacetamida;

N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoacetamida;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-morfolino-2-oxoacetamida;

- 5 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo;

Ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacético;

y sales de ellos.

10

Ejemplos particulares de sales de Iso compuestos precedentes incluyen sales de sulfato de hidrógeno, sales de clorhidrato y sales de trifluoroacetato.

Ejemplos

15

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique de otro modo todas las temperaturas se fijan en grados Celsius. Los reactivos se compararon a proveedores comerciales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y

20 se usaron sin nueva purificación a menos que se indique de otro modo. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, y dioxano se compraron a Aldrich en frascos Sure/Seal™ y se usaron como se los recibió.

Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secador (a menos que se diga de otro modo) en solventes anhidros, y los matraces de la reacción normalmente estaban equipados con tabiques de goma para la introducción de

5 sustratos y reactivos a través de una jeringa. La cristalería se secó en el horno y/o se secó en forma térmica.

La cromatografía de columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de fase invertida de gel de sílice o C-

10 18, o un cartucho SepPak de sílice (Waters).

Las siglas halladas en los ejemplos tienen las siguientes definiciones:

CDI	Carbonildiimidazol
DIEA	Diisopropiletilamina
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
PS-DMAP	dimetilaminopiridina unida a poliestireno
TFA	ácido trifluoroacético

Ejemplo A

Ensayo de ELISA de TrkA

Se usó un ensayo de inmunoabsorbente unido a una enzima (ELISA) para evaluar la actividad de TrkA cinasa en la presencia de inhibidores. Se cubrieron placas de microtítulos de 384 receptáculos de inmulon 4HBX (Termo parte N° 5 8755) con 0,025 mg/mL de solución de poli (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Diferentes concentraciones del compuesto del ensayo, 2,5 nM TrkA (Invitrogen Corp., TrkA humana recombinante marcada con histidina, dominio citoplásmico) y 500 500 μ M ATP se incubaron durante 25 minutos a temperatura ambiente en las placas recubiertas mientras se agitaba. El tampón del ensayo consistió en 10 25 mM MOPS pH 7,5, 0,005% (v/v) Triton X-100 y 5 mM $MgCl_2$. La mezcla de la reacción se eliminó de la placa lavando con PBS que contiene 0,1% (v/v) Tween 20. El producto de la reacción fosforilado se detectó usando 0,2 μ g/mL de un anticuerpo monoclonal específico de fosfotirosina (clon PY20) conjugado a peroxidasa de rábano picante en conjunto con el Sistema de Sustrato de TMB 15 Peroxidasa (KLP). Después de agregar 1M ácido fosfórico, la intensidad del color del sustrato cromogénico se cuantificó a través de la absorbencia a 450 nm. Los valores de IC_{50} se calcularon usando un ajuste de curva logística de 4 o 5 parámetros.

20 En este ensayo, los compuestos de la invención tuvieron una IC_{50} promedio inferior a 1000 nM. Ciertos compuestos tuvieron una IC_{50} promedio por debajo de 100 nM. La Tabla 1 provee valores específicos de IC_{50} para compuestos de esta invención cuando se ensayan en este ensayo.

Tabla 1

Ejemplo N°	ELISA de TrkA Enzima IC ₅₀ (nM)
1	20,7
2	15,8
3	22,2
4	5
5	12,1
6	19,2
7	77,5
8	13,7
9	820,8
10	187,9
11	171
12	26,5
13	32,2
14	9,7
15	13,3
16	27,5
17	19,7
18	4,6
19	10,1
20	4,8
21	27,9

Ejemplo N°	ELISA de TrkA Enzima IC ₅₀ (nM)
22	11,5
23	41,7
24	55
25	82,3
26	45
27	106,7
28	57,4
29	98
30	153,7
31	88,3
32	115,6
33	4,7
34	98,2
35	20,2
36	18
37	8,7
38	85,5
39	25,7
40	30,8
41	4,1
42	28,3
43	11,7

Ejemplo N°	ELISA de TrkA Enzima IC ₅₀ (nM)
44	13,4
45	6,3
46	37,3
47	190,3
48	15,3
49	29,2
50	12,4
51	5,2
52	4,2
53	31
54	14,2
55	3,1
56	14,4
57	2,2
58	3,1
59	1,7
60	4,2
61	4
62	4
63	1,7
64	7,5
65	16,5

Ejemplo N°	ELISA de TrkA Enzima
	IC ₅₀ (nM)
66	52,5
67	3
68	4
69	6,2
70	55,6
71	3,5
72	45,5
73	8,5
74	15,3
75	7,4
76	53,3
77	71,8
78	47
79	5,7
80	320,2
81	8
82	6,6
83	35,4
84	3,2
85	5,7
86	14
87	14,6

Ejemplo N°	ELISA de TrkA Enzima IC ₅₀ (nM)
88	156,1
89	896,1
90	11,3
91	10,2
92	107,4
93	28,5
94	20,3
95	42,5
96	27,4
97	47,45
98	7,65
99	4,65
100	15,85
101	10,1
102	12,75
103	82,4
104	7,65
105	4,7

Ejemplo B

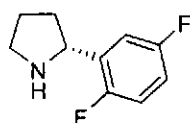
Ensayo de Omnia de TrkA y TrkB

La selectividad enzimática de Trk se evaluó usando reactivos de Ensayo de Cinasa Omnia™ de Invitrogen Corp. La enzima (TrkA o TrkB de Invitrogen Corp.) y el compuesto del ensayo (diferentes concentraciones) se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanca de 384 receptáculos (catálogo Nunc N° 267462). Omnia Tyr Péptido N° 4 (para TrkA) o N° 5 (para TrkB), así como ATP, luego se agregaron a la placa. Las concentraciones finales fueron las siguientes: 20 nM de enzima, 500 µM de ATP para el ensayo de TrkA o 1 mM de ATP para el ensayo de TrkB, 10 µM de sustrato de péptido. El tampón del ensayo consistió en 25 mM MOPS a pH 7,5, 0,005% (v/v) de Triton X-100 y 5 mM MgCl₂. La producción de péptido fosforilado se monitoreó continuamente durante 70 minutos usando un lector de 384 microplacas Dispositivos Moleculares FlexStation II (excitación = 360 nm; emisión = 485 nm). Las velocidades iniciales se calcularon a partir de las curvas de avance. Los valores de IC₅₀ luego se calcularon desde estas velocidades usando un ajuste de curva logística de 4 o 5 parámetros.

En este ensayo, los compuestos de la invención tuvieron una IC₅₀ promedio inferior a 1000 nM. Ciertos compuestos tuvieron una IC₅₀ inferior a 100 nM.

20

Preparación A



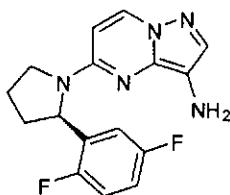
Preparación de of (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Paso A: Preparación de 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Una solución de terc-butilpirrolidina-1-carboxilato (20 g, 116,8 mmol) y (-)aspartaina (32,9, 140 mmol) en MTBE (360 mL) se enfrió a -78°C , y sec-BuLi (100 mL, 140 mmol, 1,4 M en ciclohexano) se introdujo gota a gota a través de una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78°C , luego se agregó una solución de ZnCl_2 (93,4 mL, 93,4 mmol, 1M en Et_2O) gota a gota agitando rápidamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65°C . La suspensión liviana resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó con 2-bromo-1,4-difluorobenceno (14,5 mL, 128 mmol), luego $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,31 g, 5,8 mmol) y $t\text{-Bu}_3\text{P-HBF}_4$ (2,03 g, 7,0 mmol) en una porción. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, 10,5 mL de solución de NH_4OH se agregó y la reacción se agitó durante otra hora. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE y se lavó con Et_2O (1 L). El filtrado se lavó con HCl (0,5 L, 1M acuoso) y salmuera. La capa orgánica se filtró y se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con 5%-10% de EtOAc/hexanos y dio el producto 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un aceite amarillo (23,9 g, 72% de rendimiento).

Paso B: Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina: A 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (23,9 g, 84,4 mmol) se agregaron 56,2 mL 4N de HCl (dioxano). Después de agitar a temperatura

- ambiente durante 2 horas, se agregaron 200 mL de éter y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró, dio la sal de clorhidrato del producto como un sólido blanco (17,2 g). Para obtener la base libre, el producto sal de HCl se dispersó en una mezcla de EtOAc (200 mL) y solución de NaOH (100 mL, 2 N acuoso) Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron y dieron el producto deseado como un líquido (13,2 g, 85% de rendimiento).
- 10 Paso C: Determinación del Exceso Enantiomérico (ee%) de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina: A una solución de etanol de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se agregó N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina amida en exceso (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la
- 15 mezcla de la reacción se diluyó con acetonitrilo y se inyectó sobre HPLC (YMC ODS-AQ 4,6 × 50 mm 3 µm 120Å columna; fase móvil: 5%-95% de solvente B en A; solvente A: H₂O/ 1% IPA/ 10 mM acetato de amonio, y solvente B: ACN/1% IPA/10 mM acetato de amonio; velocidad de flujo: 2 mL/min) para determinar el exceso enantiomérico del producto calculando las áreas pico de
- 20 los dos derivados diastereoméricos formados. Se preparó una muestra racémica 1:1 de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en la presente, reemplazando (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina con (rac)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. El ee% del producto obtenido como se describió anteriormente se determinó que era > 93%.

Preparación B



Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina

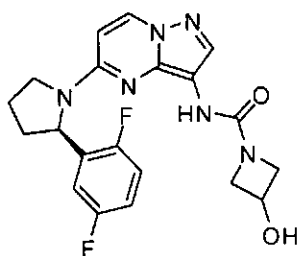
Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina: En un tubo de reacción de presión se agregó 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (4,2 g, 27 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A; 5,3 g, 29 mmol), n-butanol anhidro (5 ml, 55 mmol), y DIEA (9,5 ml, 55 mmol). La suspensión amarillenta se selló y se calentó en un baño de aceite (160 °C) toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (250 mL), y se filtró, enjuagando el sólido con EtOAc. El filtrado (330 mL) se lavó con agua (2 × 150 mL), salmuera (100 mL), se concentró, y se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con 2:1 EtOAc/hexanos y dio el producto como un sólido amarillento brillante (5,6 g, 68% rendimiento).

Paso B: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (3,3 g, 10,99 mmol), se disolvió en 25 mL TFA a temperatura ambiente y dio una solución amarillenta transparente, luego se agregó gota a gota ácido nítrico (3,434 mL, 54,94 mmol) agitando rápidamente.

Después del agregado, la mezcla de la reacción se agitó durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, luego se enfrió vertiendo sobre hielo con agitación rápida. La suspensión amarillenta resultantes se filtró, se enjuagó con agua, luego el sólido se trituró con MeOH (50 mL, con sonicación breve), y se
5 filtró en vacío, dio el producto puro como un polvo blancuzco (2,2 g, 58% de rendimiento).

Paso C: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: A uan solución amarillenta de (R)-5-(2-(2,5-
10 difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (2,3 g, 6,66 mmol), en una mezcla de 1:1 de MeOH/DCM (30 mL/30 mL) se agregó polvo de Zn (4,36 g, 66,6 mmol) [<10 micrones, Aldrich] mientras se agitaba. La solución acuosa de NH₄Cl (30 mL) se agregó gota a gota a esta suspensión con agitación rápida. Después de que se terminó de agregar NH₄Cl, la mezcla de la reacción
15 se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 minutos. La reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se filtró a través de un papel de GF/F paper, enjuagando la torta húmeda con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y
20 se concentraron, para proporcionar el producto básicamente puro como un ácido espumoso pardusco (2,08 g, 99% de rendimiento), que se usó sin nueva purificación.

Preparación 1

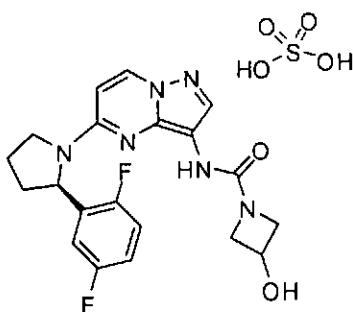


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida

- 5 A una solución de DCM (1,0 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol), se agregó CDI (39 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó clorhidrato de azetidín-3-ol (35 mg, 0,32 mmol) [comprado a Oakwood] en una porción, luego se agregó DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 5% a 48% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (66 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

15

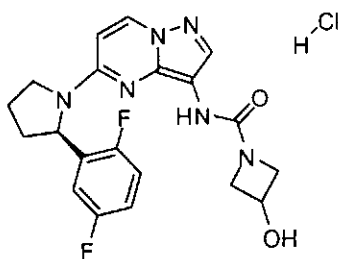
Ejemplo 1A



Sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (44 mg, 0,11 mmol) en metanol (3 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido sulfúrico en metanol (531 µL, 0,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos luego se concentró y proporcionó sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (38 mg, 0,074 mmol, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 1B

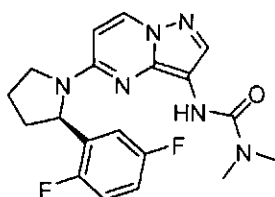


Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida

A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (5,2 mg, 0,013 mmol) se agregó HCl como una solución en dioxano (30 µL). Después de 30 minutos, la reacción se concentró y proporcionó clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-

carboxamida (5,7 mg, 0,013 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 2

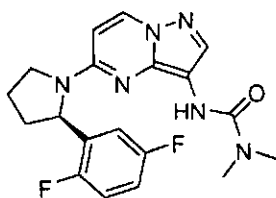


5

(R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-
dimetilurea

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se
10 agregó CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó dimetilamina (0,095 mL × 2 N THF, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos, luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de
15 columna de fase invertida, eluyendo con 0% al 60% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (33 mg, 90% de rendimiento). MS (apci) m/z = 387,2 (M+H).

Ejemplo 2A



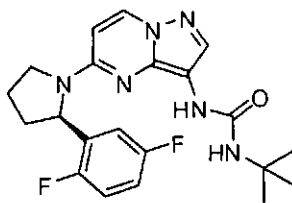
20

Clorhidrato de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea

A una solución de metanol (1 mL) de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea (8,5 mg, 0,022 mmol) se agregó HCl como una solución en dioxano (30 µL). Después de 30 minutos, la reacción se concentró y proporcionó clorhidrato de (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea (6,7 mg, 0,016 mmol, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo.

10

Ejemplo 3



(R)-1-terc-butyl-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea

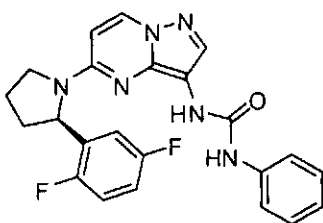
15

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se agregó 2-isocianato-2-metilpropano (9,4 mg, 0,095 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, luego se agregó DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo

20

con 5% al 65% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un sólido amarillento pálido (27 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 415,1$ (M+H).

Ejemplo 4

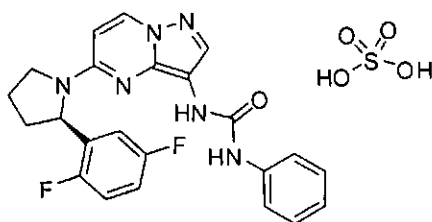


5

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea

A una solución de DCM (0.8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se
 10 agregó isocianatobenceno (19 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente gota a gota. La reacción se agitó durante 5 minutos luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 5% al 60% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un sólido amarillento pálido (30 mg, 87% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 435,2$
 15 (M+H).

Example 4A

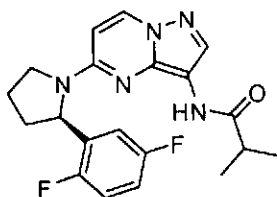


Sulfato de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea

A una solución de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea (10,1 mg, 0,0232 mmol) en metanol (0,5 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido sulfúrico en metanol (232 μ L, 0,0232 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos luego se concentró y proporcionó sulfato de (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-fenilurea (12 mg, 0,0225 mmol, 96,9% de rendimiento) como un sólido amarillo.

10

Ejemplo 5

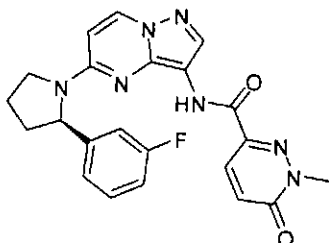


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isobutiramida

Una solución de DCM (0,5 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 20 mg, 0,063 mmol) se enfrió en un baño de hielo, luego se agregó anhídrido isobutírico (11,0 mg, 0,070 mmol) y piridina (10 mg, 0,12 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 5% al 60% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un sólido espumoso amarillento (17 mg, 71%). MS (apci) m/z = 386,2 (M+H).

20

Ejemplo 6



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-
1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida

5

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B,
 sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina del Paso A con (R)-2-(3-
 10 fluorofenil)pirrolidina.

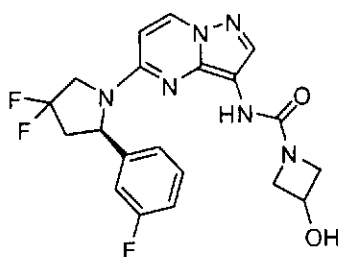
Paso B: Preparación de (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina: Preparada mediante la
 Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-
 fluorobenceno en el paso A.

15

Paso C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida: A una mezcla
 de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg,
 0,10 mmol), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (34 mg, 0,22
 20 mmol), y HATU (84 mg, 0,22 mmol) se agregó 0,8 mL de DMF y elaboró una
 solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó

DIEA (0,053 mL, 0,30 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La suspensión amarillenta fina resultante de la mezcla de la reacción se filtró, se enjuagó primero con DMF y luego con éter, y proporcionó el producto final como un sólido amarillento (14,4 mg, 33% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 434,2$ (M+H).

Ejemplo 7



(R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida

Pasos A1-A6: Preparación de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)-pirrolidina:

Paso A1. Preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol: Bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (203,2 mL × 0,5 M éter, 102 mmol) se agregó lentamente (a través de una jeringa) a una solución de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-clorobutanonitrilo (9,5 g, 40,6 mmol) en 120 mL de MTBE. La reacción se agitó durante dos horas y luego se agregó lentamente DME (35 ml) durante 15 minutos, luego EtOH (23 mL). Después de agitar toda la noche, salmuera y 1 M NaOH (50 mL cada uno) se agregaron a la reacción. Después de agitar durante una hora, la mezcla de la reacción se filtró a través de Celita, enjuagando el sólido con EtOAc. El filtrado se lavó con 1 N NaOH y

salmuera, se filtró a través del papel de filtro Separador de Fase y se concentró, y dio el producto crudo, que se trasladó al paso siguiente sin otra purificación (12,8 g, 107% de rendimiento).

- 5 Paso A2. Preparación de (3R,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol: (R)-3-(terc-butildimetilsililo)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (5,0 g, 17,0 mmol) se disolvió en 50 mL de metanol y 10 mL de AcOH y se enfrió a -40°C. Se agregó lentamente NaBH₄ (1,6 g, 43 mmol) en porciones pequeñas. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mayor parte del solvente se eliminó
10 mediante evaporación giratoria. La reacción se recogió en 200 mL de EtOAc, se lavó con 1 N NaOH, y se filtró a través de papel de filtro Separador de Fase, y se concentró. El producto crudo se recogió en 20 mL de 2 N HCl en dioxano. La reacción se concentró, se recogió en 200 mL de EtOAc, se lavó con 1 N NaOH, se filtró y se concentró, y dio el producto crudo, que se trasladó al paso
15 siguiente sin nueva purificación (2,93g, 95% de rendimiento).

- Paso A3. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo: A una mezcla de (3R,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (3,4 g, 18,8 mmol), dicarboato de di-terc-butilo (4,91 g, 22,5 mmol), y PS-DMAP
20 (2,29 g, 18,8 mmol) se agregaron 100 mL DCM y 50 mL THF, y la reacción se dejó en reposo durante una semana con tratamiento de sonicación periódica. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con 2%-10% de MeOH/DCM y dio el producto puro (4 g, 76% de rendimiento).

Paso A4. Preparación de 2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: 2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-Butilo (1,4 g, 4,98 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (2,53 g, 5,97 mmol) se
5 mezcló en 50 mL de DCM y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Para la elaboración, se agregaron 20 mL 1N NaOH a la reacción y se agitó durante 30 minutos, luego se agregaron 20 mL de salmuera. La mezcla de la reacción se extrajo con varias porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel de filtro de Separador de Fase, se
10 concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase invertida, eluyendo con 20%-70% de acetonitrilo/agua y dio el producto como un aceite amarillo (600 mg, 43% de rendimiento)

Paso A5. Preparación de 4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: 2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo
15 (200 mg, 0,72 mmol) y trifluoruro de Bis(2-metoxietil)aminoazufre (238 mg, 1,07 mmol) se mezclaron en 25 mL DCM y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Para la elaboración, 5 mL 1N NaOH se agregó y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de Celita, enjuagando con
20 DCM. Se agregó salmuera (2 mL) al filtrado y la mezcla se filtró a través de una frita de Separador de Fase Biotage lavando con varias porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase invertida, eluyendo con 20-90% de acetonitrilo/agua y dio el producto como un aceite claro (180 mg, 83%).

Paso A6. Preparación de (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina: A 4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (180 mg, 0,6 mmol) en un tubo de reacción de presión se agregó una solución de HCl (2 mL, 4 N dioxano, 8 mmol), luego la reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 4 horas. Para la elaboración, la reacción se vertió en una mezcla de hielo y 1 M NaOH, y se extrajo con varias porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un papel de filtro de Separador de Fase y se concentró, y dio el producto final como un aceite transparente, que se usó en el

10

Paso B: Preparación de (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con (R)-4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)-pirrolidina.

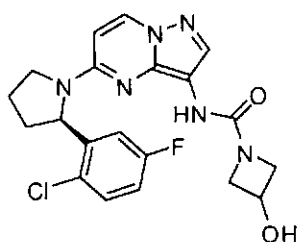
15

Paso C: Preparación de (R)-N-(5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,7 mL) de (R)-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,074 mmol), se agregó CDI (18 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de dos horas, clorhidrato de azetidina-3-ol (16 mg, 0,15 mmol) se agregó en una porción, luego se agregó DIEA (0,039 mL, 0,22 mmol). La reacción se agitó toda la noche, luego se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de fase invertida, eluyendo con 0 al 45% de acetonitrilo/agua y dio el producto

20

final como un aceite amarillento (15 mg, 48% de rendimiento). MS (apci) m/z = 433,1 (M+H).

Ejemplo 8



5

(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida

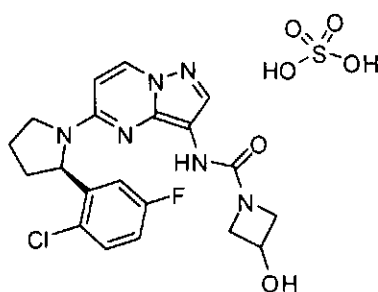
Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina.

Paso B: Preparación de (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: Preparada mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno en el Paso A.

Paso C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol) se agregó CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 2 horas, se

agregó clorhidrato de azetidin-3-ol (20 mg, 0,18 mmol) en una porción, luego se agregó DIEA (0,047 mL, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 5% al 50% de acetonitrilo/agua y dio el
 5 producto como un polvo espumoso amarillento (33 mg, 85% de rendimiento).
 MS (apci) m/z = 431,1 (M+H).

Ejemplo 8A



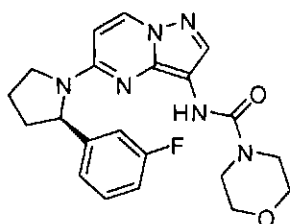
10 (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
hidroxiazetidina-1-carboxamida

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (11,1 mg, 0,0258 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido sulfúrico en metanol
 15 (258 µL, 0,0258 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró y proporcionó sulfato de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidine-1-carboxamida (10 mg, 0,0189 mmol, 73,4% de rendimiento) como un sólido amarillo.

20

Ejemplo 9

117

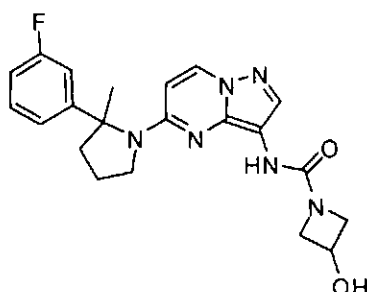


(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida

- 5 Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso A con (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina.
- 10 Paso B: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida: A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (50 mg, 0,17 mmol) se agregó CDI (41 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó morfolina (22 mg, 0,25
- 15 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 5% al 54% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (69 mg, 100% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 411,2$ (M+H).

20

Ejemplo 10



N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxamida

[0001] Paso A: Preparación de 4-(3-fluorofenil)-4-oxobutylcarbamato de
 5 terc-butilo: En un matraz de base circular se cargó 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 11,9 mmol) y THF (25 mL). La mezcla se enfrió a -78°C en primer lugar, luego se agregó lentamente bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (17,8 mL, 17,8 mmol, 1,0 M solución en THF) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas, durante cuyo tiempo la temperatura del baño se elevó de
 10 -78°C a -10°C . La reacción se enfrió mediante el agregado gota a gota de 1N HCl (2 mL) y se calentó a temperatura ambiente, luego se agregó EtOAc y agua. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron y dieron el producto como un aceite transparente.

15

Paso B: Preparación de 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol: 4-(3-fluorofenil)-4-oxobutylcarbamato de terc-butilo crudo se disolvió en 10 mL CH_2Cl_2 en primer lugar, luego se agregaron 10 mL 4N HCl (dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se filtró, y dio la sal de HCl del
 20 producto deseado como un sólido blanco (2 g). Para obtener el producto base libre, EtOAc y solución de NaHCO_3 saturado (acuosa) se agregó a la sal de HCl

del producto. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron y dieron 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (1,46 g, 75%).

5

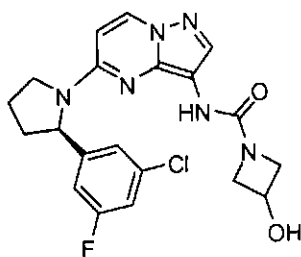
Paso C: Preparación de 2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina: Una solución de 5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6,1 g, 37,4 mmol) en 100 mL de THF se enfrió a -78°C , y se agregó éterato de dietilo de trifluoruro de boro (9,47 mL, 74,8 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de la reacción turbia
10 resultante se agitó a -78°C durante 40 minutos. Se agregó MeLi (1,6 M en éter dietílico, 46,7 mL, 74,8 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante otras 2 horas, luego se calentó a temperatura ambiente toda la noche. Para la elaboración, se agregaron agua y EtOAc a la mezcla de la reacción y la capa acuosa se acidificó con solución de HCl. Después de
15 separar y descartar la capa orgánica, la capa acuosa se basificó con NaOH (6 N, acuoso) a $\text{pH} = 12$ y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron y se obtuvo una mezcla del producto deseado (2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina) y el material inicial (4,3 g, 1,3:1 del producto deseado:material inicial, 37% de
20 rendimiento). El producto crudo se usó en el paso siguiente sin ninguna nueva purificación.

Paso D: Preparación de 5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B,

sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con 2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidina.

Paso E: Preparación de N-(5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,7 mL) de 5-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,08 mmol) se agregó CDI (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante una hora, se agregó clorhidrato de azetidín-3-ol (20 mg, 0,12 mmol) en una porción y luego se agregó DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 0% al 60% de acetonitrilo/agua y produjo el producto final como un aceite amarillento (18 mg, 55% de rendimiento). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Ejemplo 11



(R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B,

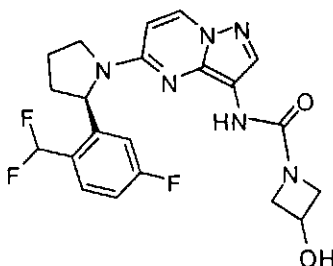
sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso A con (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina.

Paso B: Preparación de (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno en el paso A.

Paso C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,7 mL) de (R)-5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (20 mg, 0,06 mmol, preparada como se describe en el párrafo siguiente), se agregó CDI (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó clorhidrato de azetidín-3-ol (20 mg, 0,18 mmol) en una porción y luego se agregó DIEA (0,032 mL, 0,18 mmol). La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 0% al 60% de acetonitrilo/agua que produjo el producto final como un sólido (29 mg, 74% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 431,2$ (M+H).

20

Ejemplo 12



(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la

- 5 Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso A con (R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidina.

Paso B: Preparación de (R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno en el paso A.

10

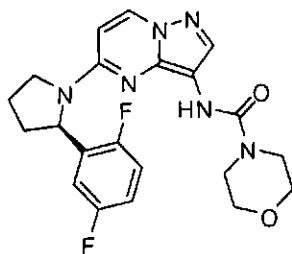
Paso C: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,6 mL) de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,028 mmol, preparada como se

15 describe en el párrafo siguiente), se agregó CDI (9 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó clorhidrato de azetidina-3-ol (6 mg, 0,056 mmol) en una porción, luego se agregó DIEA (0,015 mL, 0,084 mmol). La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna

20 de fase invertida, eluyendo con el 0% al 50% de acetonitrilo/agua y produjo el producto final como un sólido. MS (apci) $m/z = 447,2$ (M+H).

Ejemplo 13

123

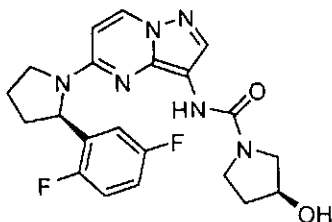


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida

- 5 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se agregó CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó morfolina (17 mg, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y
- 10 se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (37 mg, 91% de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

15

Ejemplo 14

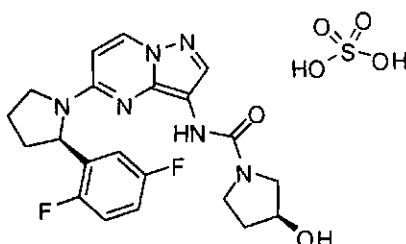


(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se agregó CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 2 horas, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (17 mg, 0,19 mmol) [comprado a Suven Life Sciences] en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% a 50% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (30 mg, 74% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 429,2$ (M+H).

10

Ejemplo 14A



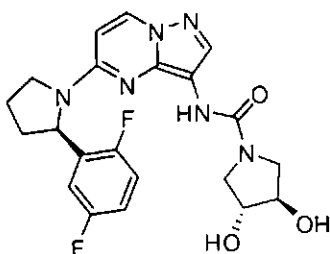
Sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

15 A una solución de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (4,5 mg, 0,011 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido sulfúrico en MeOH (105 μ L, 0,011 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró y proporcionó sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-

20

carboxamida (5,2 mg, 0,0099 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo.

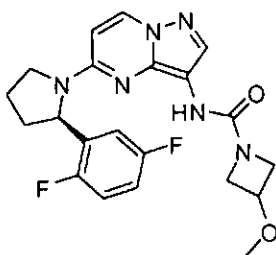
Ejemplo 15



(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxamida

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 26 mg, 0,08 mmol) se agregó CDI (27 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó (3R,4R)-pirrolidina-3,4-diol (17,3 mg, 0,16 mmol) [obtenida de la desprotección de bencilo de (3R,4R)-1-bencilpirrolidina-3,4-diol comercialmente disponible] en una porción. Se agregaron unas gotas de DMSO y se obtuvo una solución de la reacción transparente. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% al 45% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (27 mg, 74% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

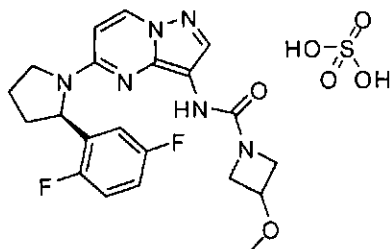
Ejemplo 16



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
metoxiazetidina-1-carboxamida

- 5 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se agregó CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 2 horas, se agregó 3-metoxiazetidina 2,2,2-trifluoroacetato (38 mg, 0,19 mmol) [obtenido de la N-desprotección de 3-
- 10 metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo comercialmente disponible usando TFA en DCM] se agregó en una porción, luego se agregó DIEA (0,050 mL, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 0 a 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un
- 15 polvo espumoso amarillento (34 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

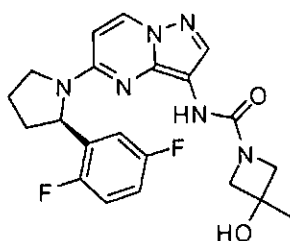
Ejemplo 16A



Sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida (6,2 mg, 0,014 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido sulfúrico en metanol (145 μ L, 0,014 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró y proporcionó sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida (7,2 mg, 0,014 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 17



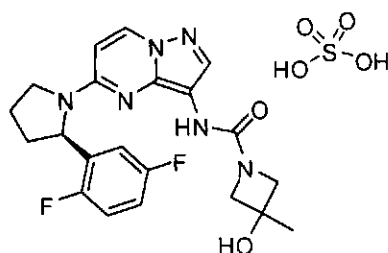
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se agregó CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, clorhidrato de 3-metoxiazetidina

5 3-metilazetidín-3-ol (26 mg, 0,19 mmol) [obtenido de la N-desrotección de 1-benchidril-3-metilazetidín-3-ol disponible comercialmente en condiciones de hidrogenación facilitada por Pd(OH)₂ en EtOH y 1% TFA] se agregó en una porción, luego se agregó DIEA (0,050 mL, 0,29 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante

10 cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con 0 a 50% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (27 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Ejemplo 17A



15

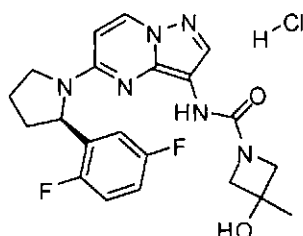
Sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida

A una solución de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-

20 a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida (3,1 mg, 0,0072 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido sulfúrico en metanol

(145 μ L, 0,014 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró y proporcionó sulfato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida (3,3 mg, 0,0063 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo.

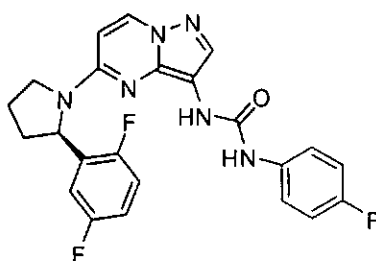
Ejemplo 17B



Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida

A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida (10,2 mg, 0,0238 mmol) se agregó HCl como una solución en dioxano (30 μ L). Después de 30 minutos, la reacción se concentró y proporcionó clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida (8,3 mg, 0,0179 mmol, 75,0% de rendimiento) como un sólido amarillo.

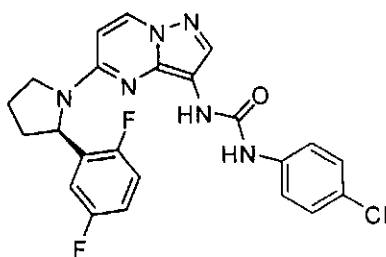
Ejemplo 18



(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

- 5 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol) se agregó 1-fluoro-4-isocianatobenceno (13 mg, 0,095 mmol) a temperatura ambiente gota a gota, luego se agregó DIEA (0,028 mL, 0,16 mmol). La reacción se agitó durante 90 minutos antes de concentrarla y se purificó
- 10 directamente mediante cromatografía de columna sobre sílice, eluyendo con 3:1 EtOAc/hexanos y dio el producto final como un sólido (30 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

Ejemplo 19



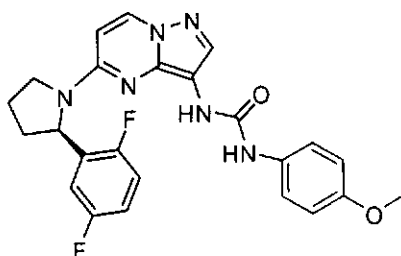
15

(R)-1-(4-chlorofenil)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo 1-fluoro-4-isocianatobenceno con 1-cloro-4-isocianatobenceno, que dio el producto final como un sólido blanco fino (33 mg, 89%). MS (apci) $m/z = 469,1$ (M+H).

5

Ejemplo 20

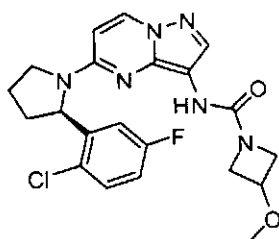


(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea

- 10 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 18, sustituyendo 1-fluoro-4-isocianatobenceno con 1-metoxi-4-isocianatobenceno, y eluyendo primero con 4:1 EtOAc/hexanos y luego con 100% EtOAc durante el paso de purificación de cromatografía de columna de sílice, que dio el producto final como un sólido blanco fino (34 mg, 92%). MS (apci) $m/z = 465m2$ (M+H).

15

Ejemplo 21

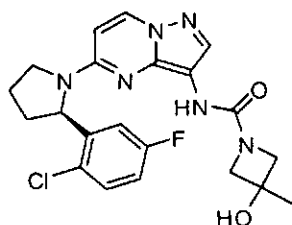


(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso A con (R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina.

Paso B: Preparación de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida: A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol) se agregó CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en a porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó 3-metoxiazetidina 2,2,2-trifluoroacetato (36 mg, 0,18 mmol) [obtenido de la N-desprotección de 3-metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo comercialmente disponible usando TFA en DCM] en una porción, luego se agregó DIEA (0,047 mL, 0,27 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (36 mg, 89% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

Ejemplo 22

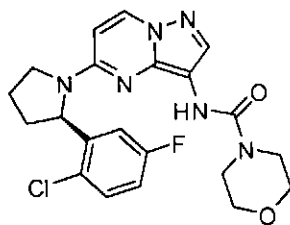


(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida

- 5 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Paso A; 22 mg, 0,066 mmol) se agregó CDI (22 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó clorhidrato de 3-metoxiazetidina 3-metilazetidín-3-ol (18 mg, 0,13 mmol) en una porción, luego
- 10 se agregó DIEA (0,035 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 50% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (21 mg, 71% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

15

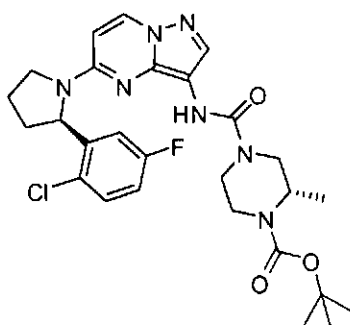
Ejemplo 23



(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolina-4-carboxamida

Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 22, reemplazando la (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con morfolina que dio el producto como un polvo espumoso amarillento (26 mg, 76% de
5 rendimiento). MS (apci) $m/z = 445,1$ (M+H).

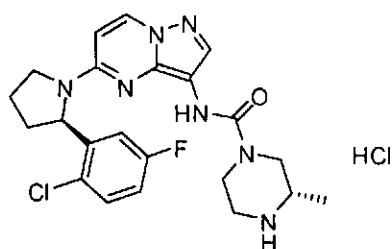
Ejemplo 24



4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
10 ilcarbamoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22, reemplazando la (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo que dio el producto como un
polvo espumoso amarillento (47 mg, 80% de rendimiento). MS (apci) $m/z =$
15 558,1 (M+H).

Ejemplo 25

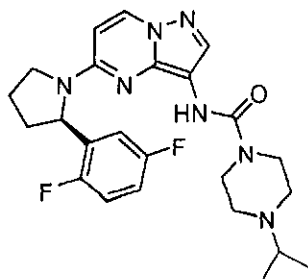


Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

A 4-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 24; 47 mg, 0,084 mmol), se agregó 1 mL de 4 N solución de HCl (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, y dio el producto final sal de HCl como un polvo beige. MS (apci) $m/z = 458,1$ (M+H).

10

Ejemplo 26



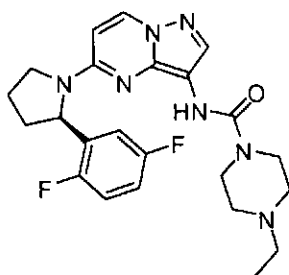
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida

15

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 30 mg, 0,095 mmol) se agregó CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una porción.

Después de agitar durante dos horas, se agregó 1-isopropilpiperazina (24 mg, 0,19 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% a 45% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (40 mg, 90% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 470,1$ ($M+H$).

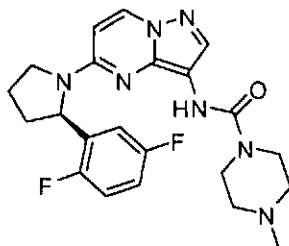
Ejemplo 27



10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazina-1-carboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con 1-etilpiperazina, que dio el producto final como un sólido amarillento (40 mg, 92%). MS (apci) $m/z = 456,1$ ($M+H$).

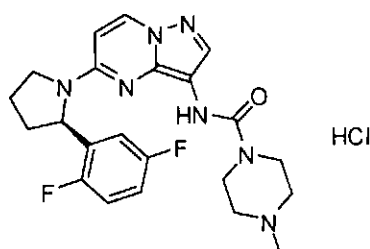
Ejemplo 28



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-
metilpiperazina-1-carboxamida

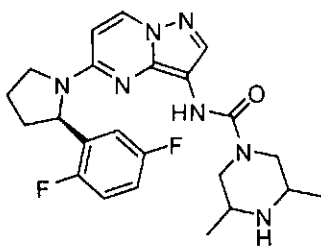
Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-
 5 isopropilpiperazina con 1-metilpiperazina, quedo el producto final como un
 sólido amarillento (38 mg, 90%). MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Ejemplo 28A



10 Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-
3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida

A una solución de metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-
 il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida se agregó HCl
 15 como una solución en dioxano (30 μ L). Después de 30 minutos, la reacción se
 concentró y proporcionó clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-
 il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazina-1-carboxamida como un sólido
 amarillo.

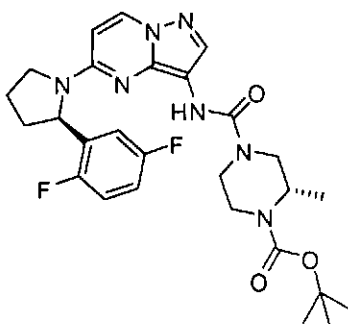


N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida

- 5 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con 2,6-dimetilpiperazina [predominantemente *cis*, Aldrich], que dio el producto final como un sólido amarillento (34 mg, 78%). MS (apci) $m/z = 456,2$ (M+H).

10

Ejemplo 30

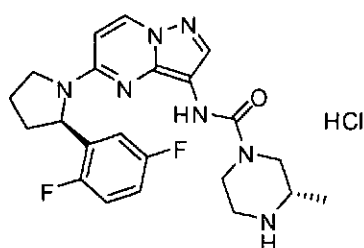


4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

- 15 Preparada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 26, sustituyendo 1-isopropilpiperazina con 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, que

dio el producto final como un sólido amarillento (47 mg, 90%). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Ejemplo 31



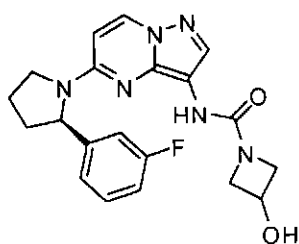
5

Clorhidrato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxamida

A 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Ejemplo 30; 47 mg, 0,087 mmol), se agregó 1 mL 4 N solución de HCl (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, y dio el producto final sal de HCl como un polvo amarillento fino. MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

15

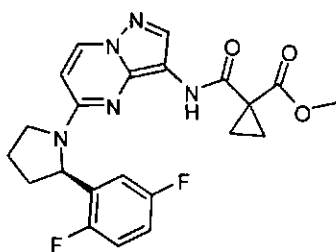
Ejemplo 32



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida

A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Paso A; 50 mg, 0,17 mmol) se agregó CDI (41 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó clorhidrato de azetidin-3-ol (28 mg, 0,25 mmol) en una porción, luego se agregó DIEA (0,059 mL, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (64 mg, 96% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 397,2$ (M+H).

Ejemplo 33

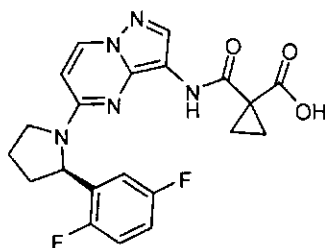


1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 43 mg, 0,14 mmol), ácido 1-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (24 mg, 0,16 mmol), y HATU (62 mg, 0,16 mmol) se agregó 0,7 mL de DMF para elaborar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,053 mL, 0,30

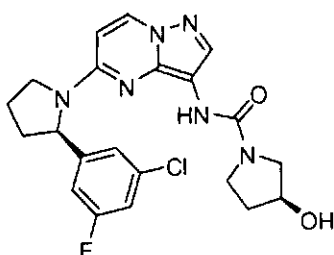
mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua, salmuera (5 mL each), se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 72% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (36 mg, 60% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Ejemplo 34



Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxílico

1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo (Ejemplo 33; 24 mg, 0,054 mmol), se disolvió en una mezcla de solventes de THF/MeOH/agua (0,3/0,3/0,2 mL), luego se agregó hidróxido de litio monohidratado (6 mg, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante cinco horas, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (15 mL), se acidificó con 1 N HCl (acuoso) a pH 3, y se filtró, y dio el producto final como un sólido blanco fino (19 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

Ejemplo 35

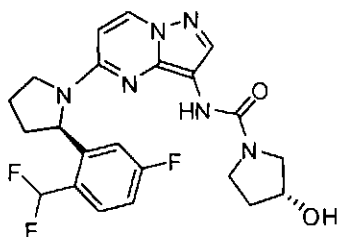
(S)-N-(5-((R)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
hidroxipirrolidina-1-carboxamida

5

A una solución de DCM (0,6 mL) de (R)-5-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 11, Paso A; 20 mg, 0,06 mmol), se agregó CDI (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (16 mg, 0,18

10 mmol) en una porción. La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% a 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido (50 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

15

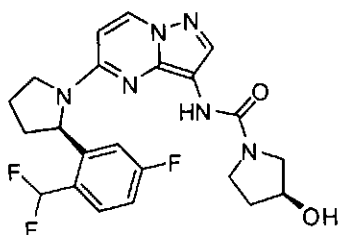
Ejemplo 36

(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con el método de la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con
 5 (R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidina.

Paso B: Preparación de (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida: A una
 solución de DCM (0,6 mL) de (R)-5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-
 10 il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,028 mmol, preparada como se describe en el siguiente párrafo), se agregó CDI (9 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (8 mg, 0,084 mmol) en una porción. La reacción se agitó toda la noche, luego se concentró y se purificó directamente mediante
 15 cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 0% al 50% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido (9 mg, 69%). MS (apci) $m/z = 461,2$ (M+H).

Ejemplo 37

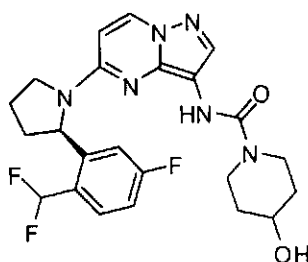


(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con (R)-pirrolidin-3-ol, que dio el producto final como un sólido (12

5 mg, 89%). MS (apci) $m/z = 461,2$ (M+H).

Ejemplo 38



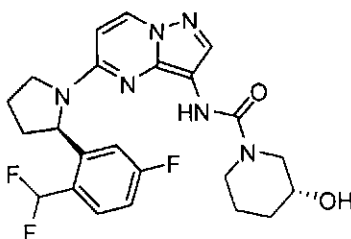
(R)-N-(5-(2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida

10

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con piperidin-4-ol, que dio el producto final como un sólido (11 mg, 80%). MS (apci) $m/z = 475,2$ (M+H).

15

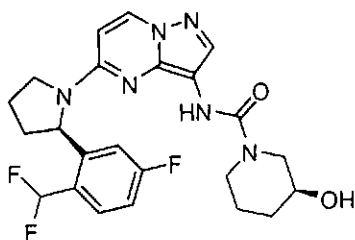
Ejemplo 39



(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-
5 pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (luego se agregaron 3
equivalentes de DIEA), que dio el producto final como un sólido (10 mg, 74%).
MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

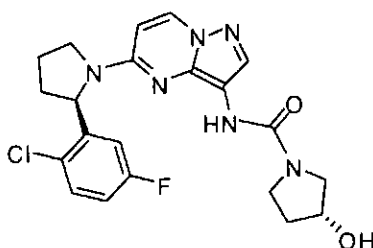
Ejemplo 40



(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo (S)-
15 pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (luego se agregaron 3
equivalentes de DIEA), que dio el producto final como un sólido (11 mg, 80%).
MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

Ejemplo 41

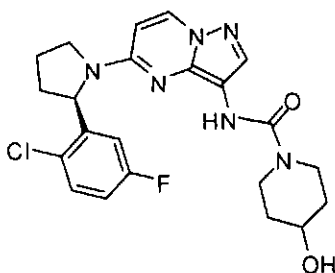


(R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

- 5 A una solución de DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (10 mg, 0,030 mmol, preparada como se describió en el Ejemplo 8) se agregó CDI (10 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (5 mg, 0,06 mmol) en una porción. La reacción se agitó a
- 10 temperatura ambiente durante 20 horas antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 50% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido (9 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

15

Ejemplo 42

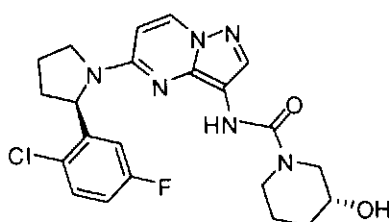


(R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 41, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con piperidin-4-ol, que dio el producto final como un sólido (8 mg, 60%). MS (apci) $m/z = 459,2$ (M+H).

5

Ejemplo 43



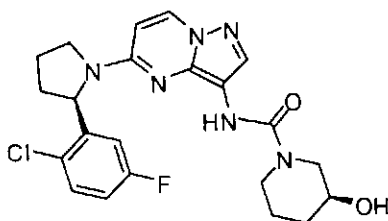
(R)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

10

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 41, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (luego se agregaron 3 equivalentes de DIEA), que dio el producto final como un sólido (9,4 mg, 69%). MS (apci) $m/z = 459,1$ (M+H).

15

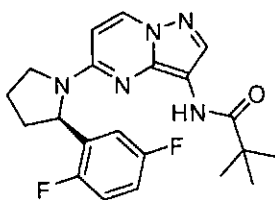
Ejemplo 44



(S)-N-(5-((R)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 41, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol con clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (luego se agregaron 3 equivalentes de DIEA), que dieron el producto final como un sólido (9,3 mg, 68%). MS (apci) $m/z = 459,2$ (M+H).

Ejemplo 45



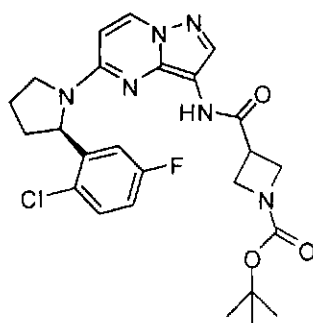
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pivalamida

10

Una solución de DCM (0,5 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 20 mg, 0,063 mmol) se enfrió en un baño de hielo, luego se agregó anhídrido pivalico (26 mg, 0,14 mmol) y piridina (12 mg, 0,14 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 65% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido espumoso amarillento (19 mg, 75%). MS (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).

20

Ejemplo 46

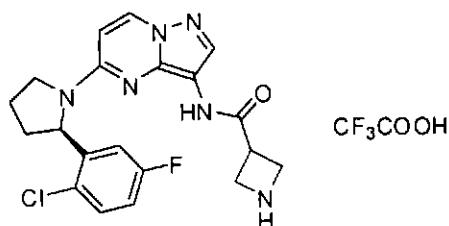


3-(5-(2-(2-chloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Paso A; 20 mg, 0,06 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (15 mg, 0,072 mmol), y HATU (28 mg, 0,072 mmol) se agregó 0,6 mL de acetonitrilo para elaborar la solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10, minutos agregó DIEA (0,032 mL, 0,18 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. la mezcla de la reacción se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 70% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido blancuzco (19 mg, 61% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 515,0$ (M+H).

15

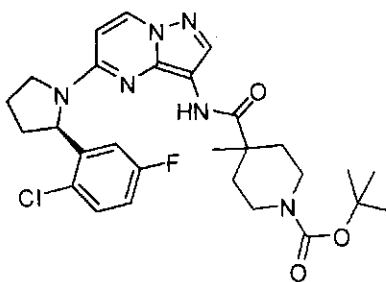
Ejemplo 47



Trifluoroacetato de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azetidina-3-carboxamida

A 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)azetidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 46; 17 mg, 0,033 mmol), se agregó 0,5 mL de 50% solución de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró, y dio el producto final (sal de TFA) como un polvo beige fino (12 mg, 88% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 415,2$ (M+H).

Ejemplo 48



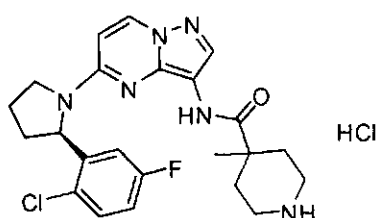
4-(5-(2-(2-chloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

A una mezcla de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Paso A; 25 mg, 0,075 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico (22 mg, 0,090 mmol), y HATU (34 mg, 0,090 mmol) se agregó 0,6 mL de DMF para elaborar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,039 mL, 0,23 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se

purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 80% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo amarillento (28 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 557,1$ (M+H).

5

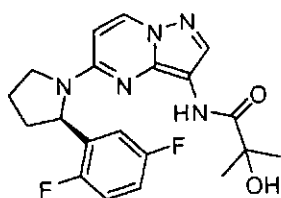
Ejemplo 49



Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidina-4-carboxamida

- 10 A 4-(5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoyl)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 48; 28 mg, 0,05 mmol), se agregó 1 mL de 4 N solución de HCl en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter y se filtró y dio el producto final (sal de HCl) como un polvo beige. MS
- 15 (apci) $m/z = 457,1$ (M+H).

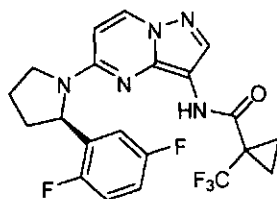
Ejemplo 50



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (10 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se agregó 0,6 mL de acetonitrilo para elaborar una solución. Después de enfriar durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró y se redisolvió en metanol y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido blancuzco (21 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 402,2$ (M+H).

Ejemplo 51

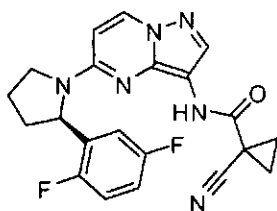


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se agregó 0,6 mL de DMF para elaborar una solución. Después de

enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 72% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido beige (23 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 452,2$ (M+H).

Ejemplo 52



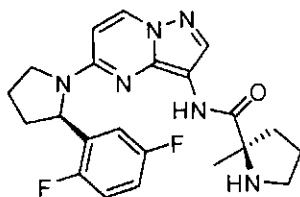
10

(R)-1-ciano-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico con ácido 1-cianociclopropanocarboxílico para proporcionar el producto final como un sólido blanco (18 mg, 56% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 409,2$ (M+H).

15

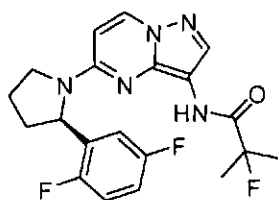
Ejemplo 53



(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-
metilpirrolidina-2-carboxamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-
 5 3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-
 2-metilpirrolidina-2-carboxílico (22 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095
 mmol) se agregó 0,6 mL de DMF para elaborar una solución. Después de
 enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,041 mL, 0,24
 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura
 10 ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con
 EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró, y
 se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con
 el 5% al 68% de acetonitrilo/agua que dio el producto protegido con N-Boc, 2-(5-
 ((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbamoil)-2-
 15 metilpirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, como un sólido beige (32 mg,
 73% de rendimiento). La desprotección se llevó a cabo agregando 1 mL de 4 N
 solución de HCl en dioxano al producto protegido precedente. Después de 1
 hora a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se concentró, se trató
 con éter (1 mL), y se filtró, y dio el producto final como un sólido blancuzco. MS
 20 (apci) m/z = 427,2 (M+H).

Ejemplo 54

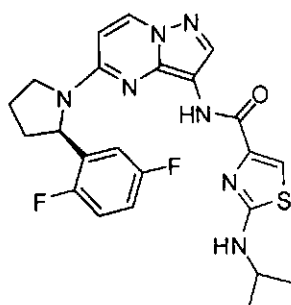


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida

- 5 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-carboxílico con ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento pálido (25 mg, 77% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 404,2$ (M+H).

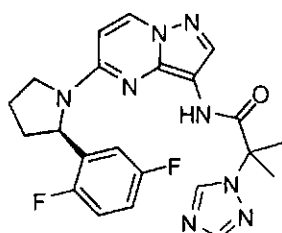
10

Ejemplo 55



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxamida

- 15 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-carboxílico con bromhidrato del ácido 2-(isopropilamino)tiazol-4-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (34 mg, 89% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 484,2$ (M+H).

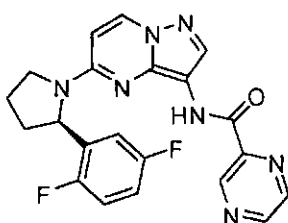
Ejemplo 56

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-

5

(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropano-carboxílico con ácido 2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento
10 pálido (26 mg, 72% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 453,1$ ($M+H$).

Ejemplo 57

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirazina-2-

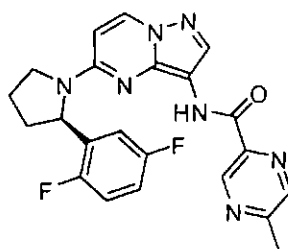
15

carboxamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido pirazina-2-carboxílico (12 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se agregó 0,6 mL de DMF para

preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con
 5 agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 65% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento (31 mg, 93% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 422,2$ (M+H).

10

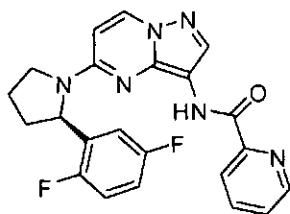
Ejemplo 58

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-
metilpirazina-2-carboxamida

15 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (9 mg, 26% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 436,2$ (M+H).

20

Ejemplo 59

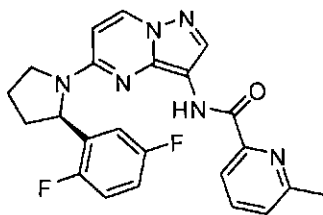


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

- 5 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido picolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (31 mg, 93% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 421,2$ (M+H).

10

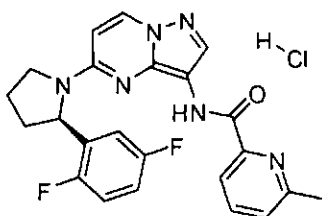
Ejemplo 60



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida

- 15 Preparada mediante el método del Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 6-metilpicolínico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento (30 mg, 87% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 435,2$ (M+H).

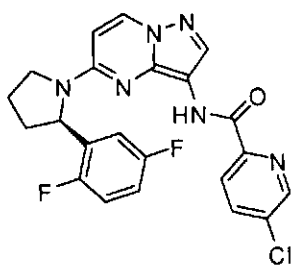
Ejemplo 60A



Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metilpicolinamida

- 5 A una solución en metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida (10,3 mg, 0,0237 mmol) se agregó HCl como una solución en dioxano (30 μ L). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida como
- 10 un sólido amarillo.

Ejemplo 61



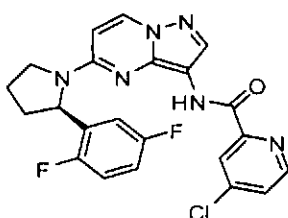
(R)-5-chloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

15

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 5-cloropicolínico, para proporcionar el producto

final como un sólido amarillento (24 mg, 67% de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

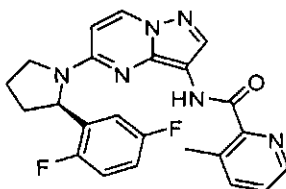
Ejemplo 62



(R)-4-chloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 4-cloropicolínico para proporcionar el producto final como un sólido beige (30 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ejemplo 63

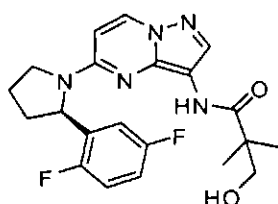


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 3-metilpicolinico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (33 mg, 96% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 435,2$ (M+H).

5

Ejemplo 64



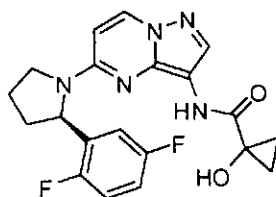
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

10

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico, para proporcionar el producto final como un sólido amarillento pálido (22 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 416,2$ (M+H).

15

Ejemplo 65



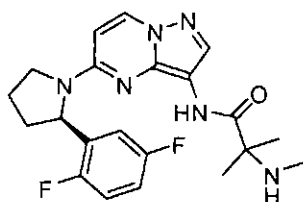
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-hidroxyciclopropanocarboxamida

20

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico, para proporcionar el producto final como un sólido beige (6 mg, 16% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).

5

Ejemplo 66



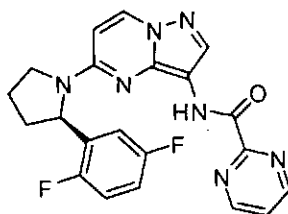
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida

10

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo ácido pirazina-2-carboxílico con clorhidrato del ácido 2-metil-2-(metilamino)propanoico, para proporcionar el producto final como un sólido (2 mg, 6% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 415,1$ (M+H).

15

Ejemplo 67

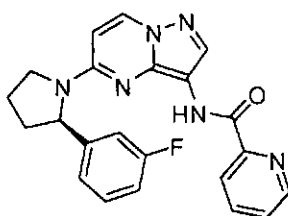


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidina-2-carboxamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 25 mg, 0,079 mmol), ácido pirimidina-2-carboxílico (12 mg, 0,095 mmol), y HATU (36 mg, 0,095 mmol) se agregó 0,6 mL DMF. Se agregaron unas pocas gotas de DMSO y se obtuvo una solución. Después de
 5 enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,041 mL, 0,24 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, luego a 80°C durante 16 horas. La reacción no alcanzó a terminar antes de la elaboración. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada
 10 una), se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con el 5% al 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento claro (3 mg, 9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 422,2 (M+H).

15

Ejemplo 68

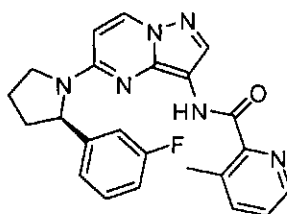


(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
 20 amina (Ejemplo 6, Paso A; 30 mg, 0,1 mmol), ácido picolínico (15 mg, 0,12 mmol), y HATU (46 mg, 0,12 mmol) se agregó 0,7 mL de DMF para elaborar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se

agregó DIEA (0,053 mL, 0,3 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 70% de acetonitrilo/agua y dio el producto final como un sólido amarillento (35 mg, 86% del rendimiento). MS (apci) m/z = 403,2 (M+H).

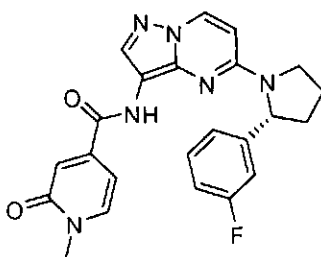
Ejemplo 69



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpicolinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 3-metilpicolínico, que proporcionó el producto final como un sólido (35 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

Ejemplo 70

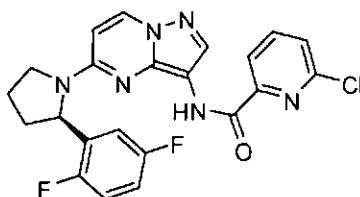


(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxamida

- 5 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (18 mg, 41% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 433,2$ (M+H).

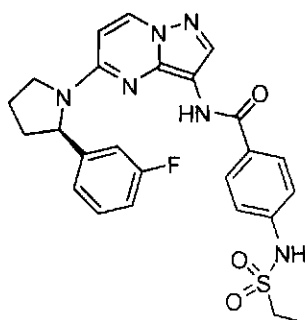
10

Ejemplo 71



(R)-6-chloro-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)picolinamida

- Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina con (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B), y sustituyendo ácido picolínico con ácido 6-cloropicolínico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (9,1 mg, 31% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

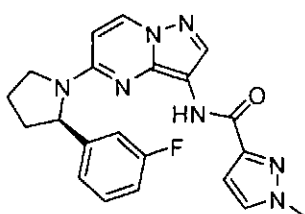
Ejemplo 72

(R)-4-(etilsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-il)benzamida

5

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 4-(etilsulfonamido)benzoico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (32 mg, 62% de rendimiento). MS (apci) m/z =

10 509,2 (M+H).

Ejemplo 73

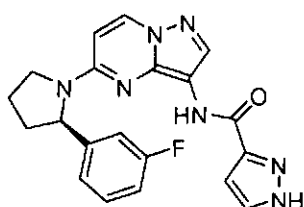
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-
pirazol-3-carboxamida

15

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (32 mg, 78% de rendimiento). MS (apci) m/z = 406,3 (M+H).

5

Ejemplo 74



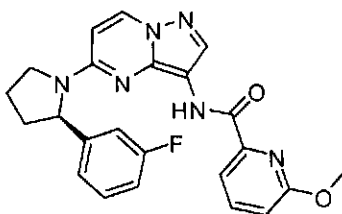
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

10

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 1H-pirazol-3-carboxílico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (14 mg, 35% de rendimiento). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H).

15

Ejemplo 75

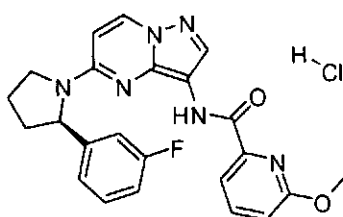


(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 68, sustituyendo ácido picolínico con ácido 6-metoxipicolínico, que proporciona el producto final como un sólido amarillento (28 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 433,2$

5 (M+H).

Ejemplo 75A



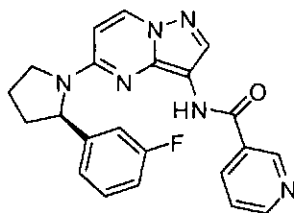
Clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida

10

A una solución en metanol (1 mL) de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida (10,1 mg, 0,0234 mmol) se agregó HCl como una solución en dioxano (30 μ L). Después de 30 minutos, la

15 reacción se concentró y proporcionó clorhidrato de (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-metoxipicolinamida como un sólido amarillo.

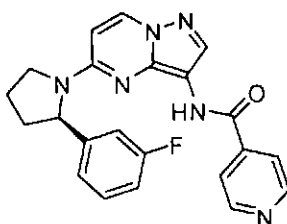
Ejemplo 76



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)nicotinamida

- 5 A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
amina (Ejemplo 6, Paso A; 30 mg, 0,1 mmol), ácido nicotínico (25 mg, 0,2
mmol), y HATU (77 mg, 0,2 mmol) se agregó 0,7 mL de DMF para elaborar una
solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó
DIEA (0,053 mL, 0,3 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó
10 calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de la
reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada
una), se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de fase
invertida, eluyendo con un 5% al 57% de acetonitrilo/agua que produjo el
producto final como un sólido amarillento (30 mg, 74% de rendimiento). MS
15 (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

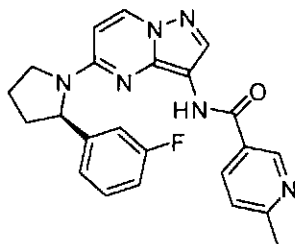
Ejemplo 77



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isonicotinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido
5 nicotínico con ácido isonicotínico, que dio el producto final como un sólido
amarillento (20 mg, 49% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

Ejemplo 78

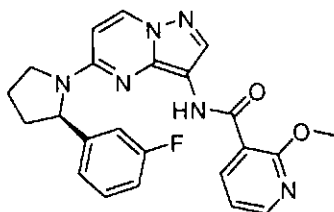


10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-6-
metilnicotinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido
nicotínico con ácido 6-metilnicotínico, que proporcionó el producto final como un
sólido amarillento (27 mg, 64% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

15

Ejemplo 79

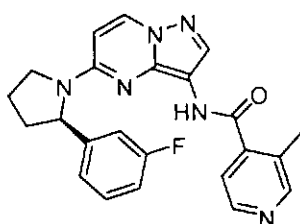


(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-
metoxinicotinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido nicotínico con ácido 2-metoxinicotínico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (32 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 433,2$

5 (M+H).

Ejemplo 80



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-

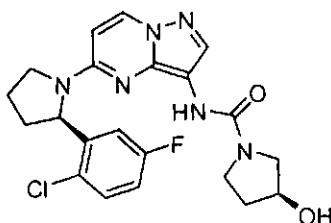
10

metilisonicotinamida

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 76, sustituyendo ácido nicotínico con ácido 3-metilisonicotínico, que proporcionó el producto final como un sólido amarillento (22 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

15

Ejemplo 81



(S)-N-(5-((R)-2-(2-chloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-

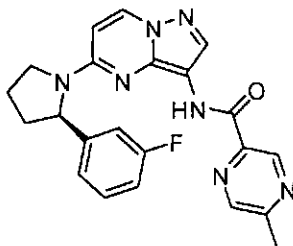
3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

A una solución en DCM (0,8 mL) de (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 8, Paso A; 30 mg, 0,09 mmol) se agregó CDI (29 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente en una porción.

5 Después de agitar durante dos horas, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (15,8 mg, 0,181 mmol) como una porción. La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 53% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento (33 mg, 81% de

10 rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Ejemplo 82



(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-
metilpirazina-2-carboxamida

15

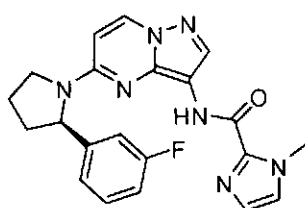
A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Paso A; 50 mg, 0,17 mmol, preparada como se describió en el ejemplo previo), ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (46 mg, 0,34 mmol), y HATU (128 mg, 0,34 mmol) se agregó 0,7 mL de DMF para preparar una

20 solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,088 mL, 0,5 mmol) a la reacción gota a gota. La reacción se dejó

calentar a temperatura ambiente y es agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción se filtró directamente, enjuagando con acetonitrilo y luego con éter, para proporcionar el producto final como un sólido beige (44 mg, 63% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 418,2$ (M+H).

5

Ejemplo 83



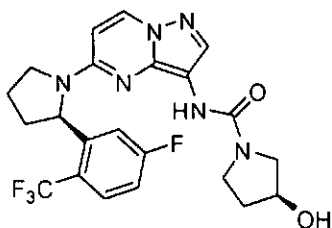
(R)-N-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

10

A una mezcla de (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Ejemplo 6, Paso A; 40 mg, 0,13 mmol, preparada como se describió en el ejemplo previo), ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (34 mg, 0,27 mmol), y HATU (102 mg, 0,27 mmol) se agregó 1,0 mL DMF para preparar una solución. Después de enfriar en un baño de hielo durante 10 minutos, se agregó DIEA (0,07 mL, 0,4 mmol) a la mezcla de la reacción gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera (5 mL cada una), se concentró, y se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 65% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento (37 mg, 68% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 406,2$ (M+H).

20

Ejemplo 84



(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

5

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina.

10

Paso B: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina: Preparada mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno en el Paso A.

15

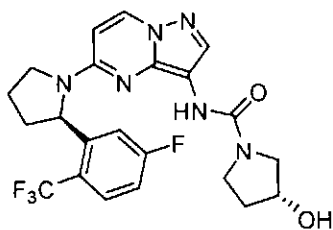
Paso C: Preparación de (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida: A una solución en DCM (1 mL) de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,068 mmol) se agregó CDI (22 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (18 mg, 0,21 mmol) en una porción. La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla y se purificó directamente

20

mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% al 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento (28 mg, 86% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 479,2$ (M+H).

5

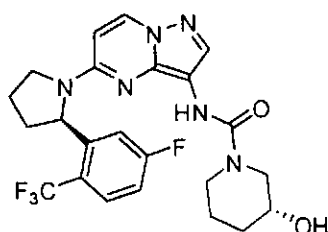
Ejemplo 85



(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

- 10 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 84, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en el Paso C con (R)-pirrolidin-3-ol, que dio el producto final como un sólido amarillento (26 mg, 79%). MS (apci) $m/z = 479,2$ (M+H).

Ejemplo 86

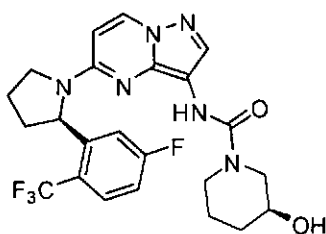


15

(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

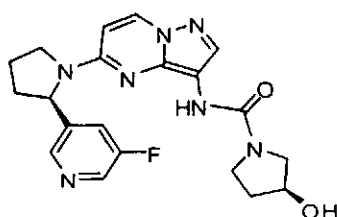
Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 84, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en el Paso C con (R)-piperidin-3-ol, que dio el producto final como un sólido amarillento (37 mg, 91%). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

5

Ejemplo 87

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

10 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 84, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en el Paso C con (S)-piperidin-3-ol, que dio el producto final como un sólido amarillento (39 mg, 97%). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Ejemplo 88

15

(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina: Preparada de acuerdo con la Preparación B, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina.

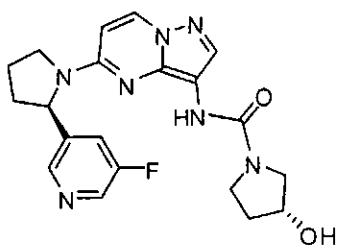
5

Paso B: Preparación de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina: Preparada mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 3-bromo-5-fluoropiridina en el Paso A.

10 Paso C: Preparación de (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida: A una solución en DCM (1 mL) de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,084 mmol) se agregó CDI (27 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante dos horas, se
15 agregó (S)-pirrolidin-3-ol (15 mg, 0,17 mmol) en una porción. La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% al 40% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido (27 mg, 78% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 412,2$ (M+H).

20

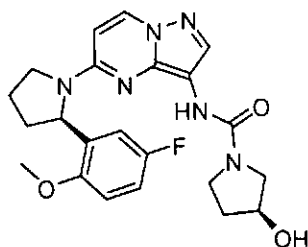
Ejemplo 89



(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

- 5 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 88, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en el Paso C con (R)-pirrolidin-3-ol, que dio el producto final como un sólido (28 mg, 81%). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Ejemplo 90



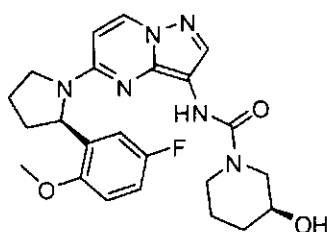
- 10 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-
a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

- Paso A: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-
il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina. Preparada de acuerdo con la Preparación B,
15 sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en el Paso 1 con (R)-2-(5-fluoro-
2-metoxifenil)pirrolidina.

Paso B: Preparación de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina: Preparada mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno en el Paso A.

- 5 Paso C: Preparación de (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida: A una solución en DCM (5 mL) de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (25 mg, 0,076 mmol) y DIEA (0,04 mL, 0,23 mmol) se agregó CDI (25 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente en una porción.
- 10 Después de agitar durante una hora, se agregó (S)-pirrolidin-3-ol (20 mg, 0,23 mmol) en una porción. La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% a 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento (28 mg, 83% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 441,2$
- 15 (M+H).

Ejemplo 91

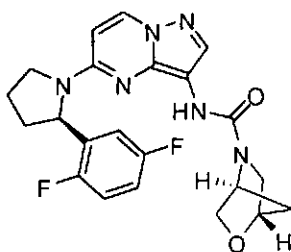


(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida

Preparada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 90, sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ol en el Paso C con (S)-piperidin-3-ol, que dio el producto final como un sólido amarillento. MS (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

5

Ejemplo 92



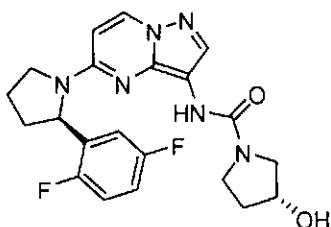
(1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxamida

10

A una solución en DCM (1,0 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol) se agregó CDI (51 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 90 minutos, se agregó clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (43 mg, 0,32 mmol) en una porción, luego DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de concentrarla y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 0% al 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un polvo amarillento pálido (60 mg, 86% de rendimiento). MS (apci) $m/z =$

15

20 441,2 (M+H).

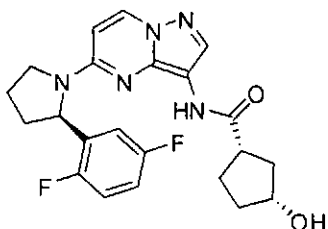
Ejemplo 93

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-
3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

5

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 92, sustituyendo clorhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano con (R)-pirrolidin-3-ol. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida con un 5% al 50% de eluyente de acetonitrilo/agua, que dio el producto final como un sólido (89 mg, 66% de rendimiento). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

10

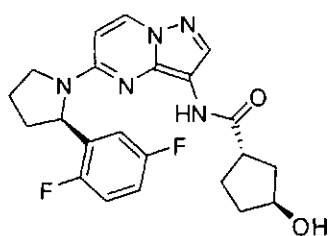
Ejemplo 94

15 (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
hidroxiciclopentanocarboxamida

Una solución en DMA (1 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol), ácido (1S,3R)-3-hidroxiciclopentanocarboxílico (23 mg, 0,17 mmol) [comprado a AFID

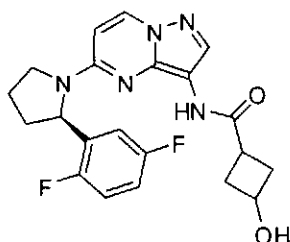
Therapeutics Inc.] y tetrafluoroborato 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) (56 mg, 0,17 mmol) se enfrió primero en un baño de hielo y agua, luego se agregó DIEA (0,083 mL, 0,48 mmol) a la reacción gota a gota. Luego se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 1 hora
 5 hasta terminarla. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se filtró en vacío y dio el producto crudo como un sólido beige. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 57% de acetonitrilo/agua que dio el producto como un sólido (20 mg, 30% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

10

Ejemplo 95

(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidrox ciclopentanocarboxamida

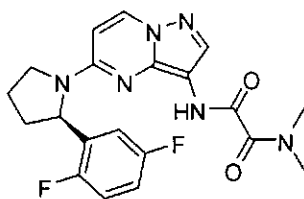
15 Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 94, sustituyendo ácido (1S,3R)-3-hidrox ciclopentanocarboxílico con ácido (1S,3S)-3-hidrox ciclopentanocarboxílico (23 mg, 0,17 mmol) [comprado a AFID Therapeutics Inc.]. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 53% de acetonitrilo/agua que
 20 dio el producto crudo como un sólido (35 mg, 52% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

Ejemplo 96

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-
hidroxiciclobutanocarboxamida

5

Preparada mediante el método descrito en el Ejemplo 94, sustituyendo ácido (1S,3R)-3-hidroxiciclopentanocarboxílico con ácido 3-hidroxiciclobutanocarboxílico (20 mg, 0,17 mmol) [comprado a Parkway Scientific]. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 53% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido (8 mg, 12% de rendimiento). MS (apci) m/z = 414,2 (M+H).

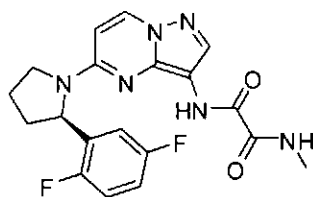
Ejemplo 97

15 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²,N²-
dimetiloxalamida

A una solución en DCM (1 mL) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 50 mg, 0,16 mmol) se agregó

gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (19,4 mg, 0,159 mmol), luego se agregó DIEA (0,0829 mL, 0,476 mmol). Después de que se hundió la exotermia leve y de que la reacción se enfrió nuevamente a temperatura ambiente, se agregó dimetilamina (0,8 mL, 1,6 mmol) [2M, THF]. La reacción se calentó a suave reflujo durante algunos minutos, se dejó enfriar nuevamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora hasta que terminó. La reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento (48 mg, 73% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 415,1$ (M+H).

Ejemplo 98

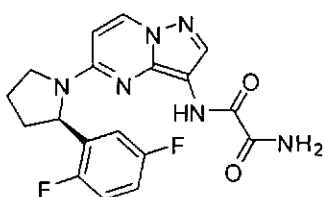


(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N²-metiloxalamida

Preparada mediante el mismo método que se describió en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con metanamina (2M, THF), y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en lugar de a reflujo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al

60% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido blanco (50 mg, 79% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 401,1$ (M+H).

Ejemplo 99



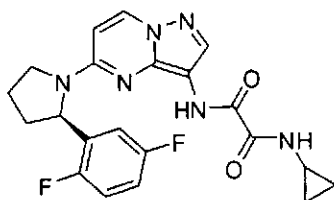
5

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida

Preparada mediante el mismo método que se describió en el Ejemplo 97, substituyendo dimetilamina con amoníaco (7 M, metanol), y la reacción se llevó a cabo a 50°C toda la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido blanco (50 mg, 82% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 387,1$ (M+H).

15

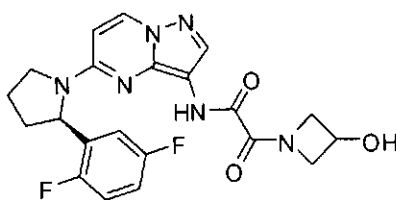
Ejemplo 100



(R)-N¹-ciclopropil-N2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxalamida

Preparada mediante el mismo método que se describió en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con ciclopropanamina, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en lugar de a reflujo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 65% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido blanco (50 mg, 74% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 427,2$ (M+H).

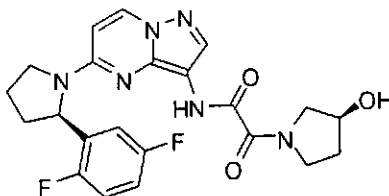
Ejemplo 101



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoacetamida

Preparada mediante el mismo método que se describió en el Ejemplo 97, sustituyendo dimetilamina con azetidin-3-ol, y la reacción se llevó a cabo a 50 °C toda la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento pálido (53 mg, 75% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 443,1$ (M+H).

Ejemplo 102

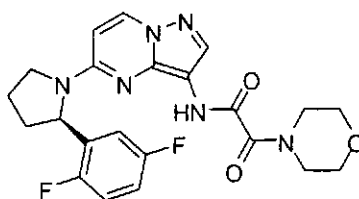


N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoacetamida

Preparada mediante el mismo método que se describió en el Ejemplo 97,
 5 sustituyendo dimetilamina con (S)-pirrolidin-3-ol, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1 hora en lugar de a reflujo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 55% de acetonitrilo/agua que dio el producto final como un sólido amarillento pálido (54 mg, 75% de rendimiento). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

10

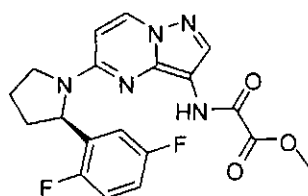
Ejemplo 103



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-morfolino-2-oxoacetamida

15

Preparada mediante el mismo método que se describió en el Ejemplo 97,
 sustituyendo dimetilamina con morfolina, y la reacción se llevó a cabo a 50 °C
 durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de
 columna de fase invertida, eluyendo con un 5% al 60% de acetonitrilo/agua que
 20 dio el producto final como un sólido amarillento pálido (52 mg, 72% de
 rendimiento). MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 104

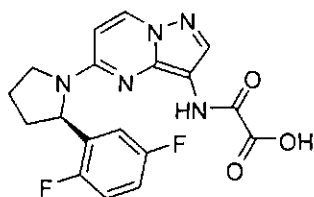
2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo

5

Una solución en DCM (5 mL, 0,7928 mmol) de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-amina (Preparación B; 250 mg, 0,7928 mmol) y DIEA (0,2071 mL, 1,189 mmol) se enfrió primero en un baño de hielo y agua, luego se agregó 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,07657 mL, 0,8325 mmol) a la reacción gota a gota. El baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos para terminarla. La reacción se lavó con 10% ácido cítrico (acuoso). La capa acuosa se lavó nuevamente con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con 1:1 agua/salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo de aceite crudo se purificó directamente mediante cromatografía de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 to 2:1, que dio el producto final como un polvo espumoso amarillento pálido (270 mg, 85% de rendimiento). MS (apci) $m/z = 402,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

20

Ejemplo 105

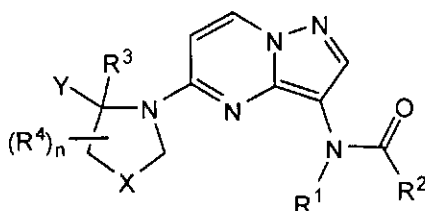


Ácido (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacético

- 5 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilamino)-2-oxoacetato de (R)-metilo (Ejemplo 104; 100 mg, 0,249 mmol) se disolvió en una mezcla de solventes de THF:MeOH:agua (2:2:1, 1 mL), luego se agregó LiOH-H₂O (31,4 mg, 0,747 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta terminarla. La reacción se concentró, se redisolvió en
- 10 agua (20 mL) y se acidificó con 6 N HCl. El precipitado se filtró al vacío, se enjuagó con agua, heptano y se secó sobre alto vacío, y dio el producto final como un polvo amarillento pálido fino (50 mg, 52% de rendimiento). MS (apci negativo) m/z = 386,1 (M-H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula general I



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

R^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es NR^bR^c , alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 ,

10 hidroxialquilo C_{1-4} , $-(alquilo\ C_{1-4})hetAr^1$, $-(alquilo\ C_{1-4})NH_2$, $-(alquilo\ C_{1-4})NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(alquilo\ C_{1-4})N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, fenilo opcionalmente sustituido con $NHSO_2(alquilo\ C_{1-4})$, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con $(alquilo\ C_{1-4})$, CN, OH, OMe, NH_2 , NMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, CO_2H , $C(=O)NR^eR^f$ o $C(=O)OR^g$;

R^b es H o $(alquilo\ C_{1-6})$;

15 R^c es H, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , $hetAr^3$, o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, CF_3 y $-O(C_{1-4}\ alquilo)$,

20 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-OC(=O)(alquilo\ C_{1-4})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(alquilo\ C_{1-4})$ e hidroxialquilo C_{1-4} ,

25 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(alquilo\ C_{1-4})$ y oxo,

30 o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo

heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

hetAr^1 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;

- 5 hetAr^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , halógeno, alcoxi C_{1-4} y $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;
- 10

hetCyc^1 es un anillo azacíclico de 4-6 miembros unido por carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (alquilo C_{1-4}), y $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

- hetCyc^2 es un anillo de piridinona o piridazinona que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-4} ;
- 15

hetAr^3 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N y O y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} ;

- 20 R^e es H o alquilo C_{1-4} ;

R^f es H, alquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} ;

o NR^eR^f forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional del anillo seleccionado de N y O, en donde el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con OH;

- 25 R^g es H o alquilo C_{1-6} ;

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-4} , CF_3 y CHF_2 , o (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo de heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

30

X es nulo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, o $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$;

R^d es H o alquilo C_{1-4} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y CH_2OH ; y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es NR^bR^c , (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) fluoroalquilo, CF_3 , (C_{1-4}) hidroxialquilo, $-(C_{1-4} \text{ alquilo})hetAr^1$, $-(C_{1-4} \text{ alquilo})NH_2$, $-(C_{1-4} \text{ alquilo})NH(C_{1-4} \text{ alquilo})$, $-(C_{1-4} \text{ alquilo})N(C_{1-4} \text{ alquilo})_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, fenilo que se sustituye optativamente con $NHSO_2(C_{1-4} \text{ alquilo})$, o (C_{3-6}) cicloalquilo que se sustituye optativamente con $(C_{1-4} \text{ alquilo})$, CN , OH , OMe , NH_2 , $NHMe$, $N(CH_3)_2$, F , CF_3 , $CO_2(C_{1-4} \text{ alquilo})$ o CO_2H .
- 10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es NR^bR^c .

- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, NH_2 , $-NHC(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$ e hidroxialquilo C_{1-4} ,

20

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO_2 , en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$ y oxo,

25

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de puente de 7-8 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$.

30

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque:

R^c es H, (C_{1-4}) alquilo, (C_{1-4}) hidroxialquilo, $hetAr^3$, o fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CF_3 y $-O(C_{1-4})$ alquilo).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , $-(alquilo\ C_{1-4})hetAr^1$ o $-(alquilo\ C_{1-4})NH(alquilo\ C_{1-4})$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es $hetAr^2$, $hetCyc^1$ o $hetCyc^2$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con $NHSO_2(alquilo\ C_{1-4})$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$ o CO_2H .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $C(=O)NR^eR^f$ o $C(=O)OR^g$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es nulo, CH_2- o $-CH_2CH_2-$.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde X es $-CH_2-$.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es CH_2O- .

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X es $-CH_2NR^d-$.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂.

5

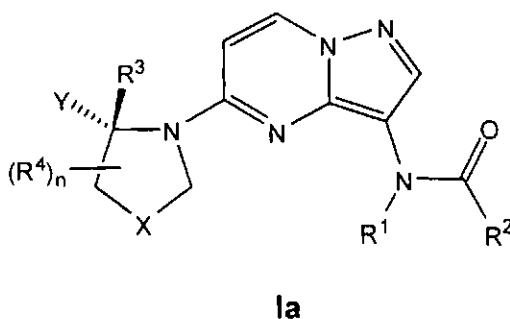
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo o 3-cloro-5-fluorofenilo.

10

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado de N y S, en donde dicho anillo se está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde Y tiene la configuración absoluta de la Figura 1a:



20

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R³ es H.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

25

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OC(=O)(alquilo C₁₋₄), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) e hidroxialquilo C₁₋₄,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo
5 heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
10 independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂;

X es nulo, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno,

alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y CH₂OH; y

15 n es 0, 1, o 2.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

R² es NR^bR^c;

20 NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo o grupo del anillo seleccionado de N, O y SO₂, en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄,
25 CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo C₁₋₄) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o alquilo C₁₋₄;

30 cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno

alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄) y CH₂OH; y

n es 0, 1, ó 2

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et ,
 5 $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ y oxo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

R^1 es H o (alquilo C_{1-6});

15 R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ e
 20 hidroxialquilo C_{1-4} ;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-4} , CF_3 y CHF_2 ;

X es $-\text{CH}_2-$;

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;

25 cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ y CH_2OH ; y

n es 0, 1, ó 2.

30 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, OH, metilo, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y CH_2OH .

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5 28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-28, en donde n es cero o uno.

10

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde R^3 es hidrógeno.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en donde R^1 es hidrógeno.

15 32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de trifluoroacetato, una sal de sulfato o una sal de clorhidrato.

20 33. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 34. Un método para tratar el dolor, el cáncer, la inflamación, la enfermedad neurodegenerativa o la infección de *Typanosoma cruzi* en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 35. Un método para tratar la enfermedad osteolítica en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

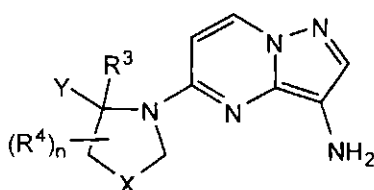
36. Un compuesto de fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor, el cáncer, la inflamación, la enfermedad neurodegenerativa o la infección de *Typanosoma cruzi*.

5

37. Un compuesto de fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad osteolítica en un mamífero

10 38. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II



II

15

con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es NR^bR^c y R^b es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula II con un compuesto que tiene la fórmula $O=C=N-R^c$; o

20

(c) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $hetAr^2$ o un anillo de fenilo que está opcionalmente sustituido con $NHSO_2$ (alquilo C_{1-4}), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HOC(=\tilde{O})R^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

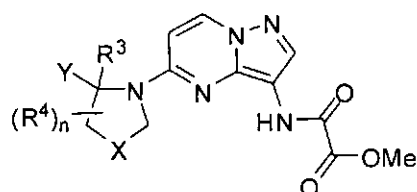
25

(d) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo C_{1-4}) o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $(R^2CO)_2O$ en la presencia de una base; o

30

(e) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , CF_3 , hidroxialquilo C_{1-4} , o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo C_{1-4}) o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula II con un
 5 compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HOC(=O)R^2$ en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base;

(f) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $C(=O)NR^eR^f$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



VII

con un compuesto que tiene la fórmula HNR^eR^f en la presencia de una base; o

(g) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^2 es $C(=O)OR^g$, hacer
 15 reaccionar un compuesto de la Fórmula II con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo, y tratarlo con un hidróxido de álcali para preparar un compuesto de la fórmula I donde R^g es H; y

Remover o adicionar cualquier grupo protector, si se desea, y formar una sal si se desea.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMISIÓN LISTA DE CHEQUEO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-062725-00000-0000 Fecha: 2011-05-20 17:05:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 200
--	--

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UT.**

☐	Indicación que solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1	☒	Indicación que se solicita una PCT
26	☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
	☐	Dibujos de ser estos pertinentes.
2	☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa	☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

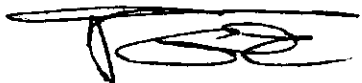
REFERENCIA	Radicación No.	11 062725
	Solicitud internacional	PCT/US2009/061519
	Fecha inicio fase nacional	22/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11 2395

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **17 AGO. 2011**
adpa11