INHIBIDORES DE PROCESOS METABÓLICOS CELULARES

Reivindicación de Prioridad

La presente solicitud de patente reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 62/548.738, presentada el 22 de agosto de 2017 y asimismo es una continuación en parte de la Solicitud de Patente Internacional Acta N° PCT/CN2016/097524, presentada el 31 de agosto de 2016, el contenido de cada una de ellas se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos orgánicos útiles para la terapia y/o la profilaxis en un mamífero, y en particular, con inhibidores de la enzima MAT2A que son útiles para el tratamiento de determinados cánceres.

Antecedentes

La metionina adenosiltransferasa (MAT), también denominada S-adenosilmetionina sintetasa es una enzima celular que cataliza la síntesis de S-adenosil metionina (SAM o AdoMet) a partir de metionina y ATP y se considera como el paso limitante de la

velocidad del ciclo de la metionina. La SAM es el donante del grupo propilamino en la biosíntesis el principal donante del grupo metilo para la metilación del ADN y está involucrada en la transcripción de genes y la proliferación celular, así como la producción de metabolitos secundarios.

Dos genes, MAT1A y MAT2A, codifican dos isoformas catalíticas distinguibles de MAT. Un tercer gen, MAT2B, codifica una subunidad reguladora de MAT2A. MAT1A se expresa específicamente en el hígado adulto, mientras que MAT2A está ampliamente distribuida. Como las isoformas de MAT difieren en la cinética catalítica y las propiedades reguladoras, las células que expresan MAT1A tienen niveles de SAM considerablemente más altos que los que tienen las células que expresan MAT2A. Se ha descubierto que la hipometilación del promotor de MAT2A y la acetilación de histona provoca la regulación ascendente de la expresión de MAT2A.

En el carcinoma hepatocelular (HCC), ocurren la regulación descendente de MAT1A y la regulación ascendente de MAT2A, lo cual se denomina conmutación de MAT1A:MAT2A. La conmutación, acompañada con la regulación ascendente de MAT2B, deriva en un menor contenido de SAM, lo cual ofrece una ventaja de crecimiento para las células de hepatoma. Como MAT2A cumple un papel crucial

en la facilitación del crecimiento de células de hepatoma, es un blanco para la terapia antineoplásica. Estudios recientes han mostrado que el silenciamiento mediante el uso de ARN interferente pequeño suprime sustancialmente el crecimiento e induce la apoptosis en células de hepatoma. Véase, por ejemplo, T. Li *et al.*, *J. Cancer* 7(10) (2016) 1317-1327.

Marjon et al (Cell Reports 15(3) (2016) 574-587) ha informado que las líneas de células de cáncer que tienen deficiencia de MATP son particularmente sensibles a la inhibición de MAT2A. MTAP (metiltioadenosina fosforilasa) es una enzima ampliamente expresada en tejidos normales que cataliza la conversión de metiltioadenosina (MTA) en adenosina y 5-metiltioribosa-1-fosfato. La adenosina se salva para generar monofosfato de adenosina y el 5-metiltioribosa-1-fosfato se convierte en metionina y formato. Debido a esta vía de salvamento, la MTA puede servir como otra fuente de purina cuando se bloquea la síntesis de purina de novo, por ejemplo, con antimetabolitos, tales como L-adenosina.

Muchas células malignas humanas y murinas carecen de actividad de MTAP. La falta de MTAP no se halla solamente en células de cultivos de tejidos, sino que la deficiencia también está presente en leucemias primarias, gliomas, melanomas, cánceres

pancreáticos, cánceres pulmonares de células no pequeñas (NSLC), cánceres de vejiga, astrocitomas, osteosarcomas, cánceres de cabeza y cuello, condrosarcomas mixoides, cánceres de ovarios, cánceres endometriales, cánceres de mamas, cánceres de tejidos blandos, linfomas no Hodgkin y mesoteliomas. El gen que codifica MTAP humana se mapea a la región 9p21 sobre el cromosoma 9p. La región también contiene genes supresores de tumores p16INK4A (también denominado CDKN2A) y p15INK4B. Estos genes codifican P16 y p15, que son inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina D cdk4 y cdk6, respectivamente.

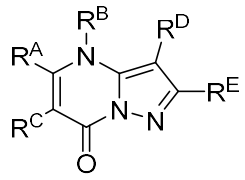
La transcripción de p16INK4A puede también ser ARF empalmada en una transcripción que codifica p14ARF. P14ARF se une a MDM2 e impide la degradación de p53 (Pomerantz et al (1998) Cell 92:713-723). La región cromosómica 9p21 es de interés porque frecuentemente se elimina de modo homocigoto en una variedad de cánceres, que incluyen leucemias, NSLC, cánceres pancreáticos, melanomas y mesoteliomas. Las eliminaciones suelen inactivar más de un gen. Por ejemplo, Cairns et al ((1995) Nat. Gen. 11:210-212) informó que después de estudiar más de 500 tumores primarios, casi la totalidad de las eliminaciones identificadas en dichos tumores involucraban una región de 170 kb que contenía MTAP, p14ARF y P16INK4A. Carson et al (WO 99/67634) informó que existe una correlación entre la etapa del desarrollo del tumor

y la pérdida de carácter homocigoto del gen que codifica MTAP y el gen que codifica p16. Por ejemplo, la eliminación del gen de MTAP, pero no p16INK4A se informó que es un indicador de un cáncer en una etapa temprana del desarrollo, mientras que se informó que la eliminación de los genes que codifican p16 y MTAP es un indicador de un cáncer en una etapa más avanzada del desarrollo del tumor. Garcia-Castellano et al informó que en algunos pacientes con osteosarcoma, el gen de MTAP estaba presente en el diagnóstico, pero se eliminó en un punto de tiempo posterior (Garcia-Castellano et al, precedente).

Resumen

Por los motivos precedentes, la presente invención satisface una necesidad significativa de compuestos y métodos seguros y efectivos para el tratamiento, la prevención y el manejo de cánceres, mientras que reduce o evita las toxicidades y/o los efectos colaterales asociados con las terapias convencionales. Los cánceres incluyen aquellos que son refractarios a los tratamientos normales, tales como cirugía, terapia de radiación, quimioterapia y terapia hormonal.

De acuerdo con algunas realizaciones la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.



(IA)

En la Fórmula IA, R^A se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alcoxi de C_1-C_6, carbociclo de C_3-C_{14}, (carbociclo de C_3-C_{14})-alquilo de C_1-C_6 -, heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo-alquilo de C_1-C_6- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S), (heterociclo de 3 a 14 miembros)oxi-, arilo de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, ariloxi de C_6-C_{14}-, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, $-NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)(=NR^1)$, SR^1, -CN y -OH. Cada alquilo, alquenilo, alcoxi, arilo y heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1, OR^1, halo, $-N=N-R^1$, NR^1R^2, -(alquilo de C_1-C_6)NR^1R^2, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)R^1$, -CN, $-OP(O)(OR^1)_{1-2}$, y oxo.

R^B se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo de C_2-C_6 y alquilo de C_1-C_6, en donde R^B se sustituye opcionalmente uno o más R^1.

R^C, R^D y R^E se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbociclo de C_3-C_{14}, arilo de C_6-C_{14} y heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo del heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S). R^C, R^D y R^E se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^1, $-OR^1$, halo, $-NR^1R^2$, -(alquilo de C_1-C_6)-NR^1R^2, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NO_2$, -CN y oxo.

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D (^2H), -CN, -OH, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, NH_2, alquinilo de C_2-C_6, $-S(O)_{0-2}$-(alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_{0-2}$-(arilo de C_6-C_{14}), -C(O)(alquilo de C_1-C_6), -C(O)(carbociclo de C_3-C_{14}), -carbociclo de C_3-C_{14}-, arilo de C_6-C_{14}, heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo(alquilo de C_1-C_6)- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S).

Cada uno de los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo y heterociclo de R^1 y R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

que consiste en hidroxi, halo, $-NH_2$, -NHC(O)(O alquilo de C_1-C_6), $-NO_2$, -CN, oxo, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo de C_1-C_6), -alquilo de C_1-C_6(alcoxi de C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, alquilo de C_1-C_6, -C(O)alquilo de C_1-C_6, -O alquilo de C_1-C_6, -Si(alquilo de C_1-C_6)$_3$, arilo de C_6-C_{14}, -(alquilo de C_1-C_6)(arilo de C_6-C_{14}), heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo(alquilo de C_1-C_6)- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo del heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S) y -O(arilo de C_6-C_{14}).

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra realización es un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la sobreexpresión de MAT2A en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

Otra realización más es un método de tratamiento de un cáncer nulo para MTAP en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

En otra realización más, la presente invención proporciona método para inhibir la síntesis de S-adenosil metionina (SAM) a partir de metionina y ATP mediante MAT2A en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

En una realización también se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo padece, en donde el cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de la expresión del gen de metiltioadenosina fosforilasa (MTAP), la ausencia del gen de MTAP, la función reducida de la proteína de MTAP, que comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para inhibir la síntesis de S-adenosil metionina (SAM) a partir de metionina y ATP por MAT2A en una célula.

En otra realización más, se proporciona un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para tratar una enfermedad o condición en un sujeto que la padece, en

donde la enfermedad o condición está mediada por la sobreexpresión de MAT2A.

Otra realización más proporciona un compuesto de la fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para tratar un cáncer n un sujeto que lo padece, en donde el cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de la expresión del gen de metiltioadenosina fosforilasa (MTAP), la ausencia del gen de MTAP, o la función reducida de la proteína de MTAP.

Descripción Detallada

Por "acilo" se entiende un carbonilo que contiene un sustituyente representado por la fórmula -C(O)-R en la cual R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son los definidos en la presente. los grupos acilo incluyen alcanoilo (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroaroilo.

Por "alquilo" se entiende un grupo hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado (es decir, alquenilo, alquinilo), en una realización, que tiene hasta 12 átomos de carbono, a menos que se especifique de otro modo, tal

como un alquilo de C_1-C_6). Cuando se usa como parte de otro término, por ejemplo, "alquilamino", la parte de alquilo puede ser una cadena de hidrocarburo saturado, pero también incluye cadenas de carbono de hidrocarburo insaturado tales como "alquenilamino" y "alquinilamino". Ejemplos de grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilproplio, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo y similares. Los términos "alquilo inferior", "alquilo de C_1-C_4" y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimos y se usan en forma intercambiable y significan metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, sec-butilo o t-butilo. A menos que se especifique, los grupos alquilo sustituidos pueden contener, uno, por ejemplo, dos, tres, o cuatro sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se eligen, a menos que se especifique de otro modo, de halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, hidroxi protegido, ciano, nitro, alcoxi (por ejemplo, alcoxi de C_1-C_6), benciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, arilsulfonilamino, arilsulonilaminoalquilo,

heterociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilaminoalquilo, heterociclilo, arilo, u otros grupos especificados.

Por "amino" se entiende aminas primarias (es decir, $-NH_2$), secundarias (es decir, -NRH) y terciarias (es decir, -NRR) en las cuales R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo. Las aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina en donde el alquilo es lo definido en la presente y está opcionalmente sustituid. Las aminas secundarias y terciarias particulares con metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

Por "Arilo" cuando se usa solo o como parte de otro término, se entiende un grupo aromático carbocíclico, esté o no fusionado que tiene el número de átomos de carbono designados o si no se designa ningún número, hasta 14 átomos de carbono, tal como arilo de C_6-C_{14}. Algunos grupos arilo particulares son fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo y similares (véase, por ejemplo, *Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., ed) 13th ed. Tabla 7-2 [1985]). Un arilo particular es fenilo. Por fenilo

sustituido o arilo sustituido se entiende un grupo fenilo o un grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, por ejemplo, 1-2, 1-3 o 1-4 sustituyentes elegidos, a menos que se especifique de otro modo, de halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, hidroxi protegido, ciano, nitro alquilo (por ejemplo, alquilo de C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo, alcoxi de C_1-C_6), benciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfonilaminoalquilo, heterociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilaminoalquilo, heterociclilo, arilo, u otros grupos especificados. Uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH_2) de estos sustituyentes pueden a su vez estar sustituidos con un grupo similar a aquellos indicados anteriormente. Algunos ejemplos del término “fenilo sustituido” incluyen en forma no taxativa, un grupo mono- o di(halo)fenilo tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxi)fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados de hidroxi protegido de ellos y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3-nitrofenilo o 4-

nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquilo inferior)fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(iso-propil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares, 3-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo tal como 4-carboxifenilo; un grupo mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetilo protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetilo protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetilo protegido)fenilo; un grupo mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometilo protegido)fenilo tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometilo protegido)fenilo; o un grupo mono- o di(N-(metilsulfonilamino)fenilo tal como 3-(N-metilsulfonilamino)fenilo. También, el término "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituido en donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo y similares, así como grupos fenilo donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metoxi-4-benciloxi-

6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-bnenciloxi-6-feninl sulfonilamino y grupos fenilo tetrasustituido donde los sustituyentes son diferentes, tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenil sulfonilamino. Grupos fenilo susittuidos particulares incluyen los grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-6-metil sulfonil aminofenilo. Los anillos de arilo fusionado también pueden estar sustituidos con cualquiera, por ejemplo, 1, 2 o 3, de los sustituyentes especificados en la presente en la misma forma que los grupos alquilo sustituido.

"Carbociclilo", "carbociclílico", "carbociclo" y "carbociclo" solos y cuando se usan como un grupo en un grupo de complejos tal como un grupo carbocicloalquilo, se refieren a un anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 7 átomos de carbono, que pueden ser sustituidos, no sustituidos, parcialmente insaturados, aromáticos (arilo) o no aromáticos que tienen el número de átomos designado, generalmente de 5 a 14 átomos del anillo. Los grupos carbocíclico saturados particulares son

grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.un carbociclo saturado particular es ciclopropilo. Otro carbociclo saturado particular es ciclohexilo. Algunos carbociclos insaturados particulares son grupos aromáticos, por ejemplo, arilo, como se define previamente, por ejemplo, fenilo. Algunos grupos carbocíclico parcialmente insaturadso particulares son ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno. Por los términos "carbociclilo sustituido", "carbociclo" y "carbociclo" se entiende estos grupos sustituidos por los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo sustituido" a menos que se especifique de otro modo.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo", o "heterociclo" solos y cuando se usan como un grupo en un grupo de complejo tal como un grupo heterocicloalquilo, se usan en forma intercambiable y se refieren a cualquier anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado, insaturado, parcialmente insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático que tiene el número de átomos designado, generalmente de 5 a 14 átomos del anillo, donde los átomos del anillo son carbono y por lo menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno), por ejemplo de 1 a 4 heteroátomos. Normalmente, un anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 enlaces dobles y un anillo de 6 o 7 miembros tiene de 0 a 3 enlaces

dobles y los heteroátomos de nitrógeno o de azufre pueden opcionalmente estar oxidados (por ejemplo, SO, SO_2) y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente estar cuaternizado. Algunos heterociclos no aromáticos particulares son morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2H-piranilo, tetrahidropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetrahidrotietanilo, aziridinilo, azetidinilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinilo y piperidinilo. Un grupo "heterocicloalquilo" es un grupo heterociclo como se define anteriormente con un enlace covalente a un grupo alquilo cono se define anteriormente. Algunos heterociclos de 5 miembros particulares que contienen un átomo de azufre o de oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno son tiazolilo, en particular tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, en particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, por ejemplo, oxazol-2-ilo y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Algunos heterociclos de anillo de 5 miembros particulares que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno, incluyen imidazolilo, tal como imidazol-2-ilo; triazolilo, tal como 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y tetrazolilo, tal como, 1H-tetrazol-5-ilo. Algunos heterociclos de 5 miembros venzo-fusionados particulares son benzoxazol-2-ilo, benztiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Algunos heterociclos de 6 miembros

contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre o de oxígeno, por ejemplo, piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo y pirid-4-ilo; pirimidilo, tal como pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, tal como 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y los N-óxidos de piridazina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, porimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazin-2-ilo son un grupo particular. Los sustituyentes para los "heterociclos opcionalmente sustituidos" y otros ejemplos de los sistemas de anillos de 5 y 6 miembros que se discuten anteriormente se pueden hallar en W. Druckheimer *et al.*, Patente Estadounidense N° 4.278.793. En una realización particular, dichos grupos heterociclo sustituidos opcionalmente se sustituyen con uno o más de hidroxilo, alquilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halo, amino, ciano, nitro, amidino y guanidino.

"Heteroarilo" solo y cuando se usa como un grupo en un grupo de complejo tal como un grupo heteroaralquilo, se refiere a cualquier sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene el número de átomos designado donde por lo menos un anillo es un anillo de 5, 6, o 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste

en nitrógeno, oxígeno y azufre y, en una realización particular, por lo menos un heteroátomo es nitrógeno (*Lang's Handbook of Chemistry, precedente)*. En la definición están incluidos todos los grupos bicíclicos donde cualquiera de los anillos de heteroarilo precedentes se fusiona a un anillo de benceno. Los heteroarilos particulares incorporan un heteroátomo de nitrógeno o de oxígeno. Los siguientes sistemas de anillos son ejemplos de los grupos heteroarilo (sean sustituidos o no sustituidos) indicados por el término "heteroarilo": tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo y purinilo, así como derivados benzo-fusionados, por ejemplo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Un "heteroarilo" particular es: 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal de sodio de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metl-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-

1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, sal de sodio de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-ilo)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-astriazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]-piridazin-6-ilo. Otro grupo de “heteroarilo” incluye: 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo,

2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Los grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente como se describe para los heterociclos.

Por "inhibidor" se entiende un compuesto que impide o reduce la cantidad de síntesis de S-adenosilmetionina (SAM) a partir de metionina y ATP por MAT2A. En una realización, un inhibidor se une a MAT2A.

Por "opcionalmente sustituido" se entiende, a menos que se especifique de otro modo, que un grupo puede ser no sustituido o sustituido por uno o más (por ejemplo, 2, 3 o 4) de los sustituyentes enumerados para ese grupo en donde dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra realización, un grupo opcionalmente

sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición ácidas y básicas. En una realización, los compuestos de la presente invención están en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. "Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares y los ácidos orgánicos se pueden seleccionar de las clases alifática, cicloalifática, aromática, analifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las "sales de

adición básicas farmacéuticamente aceptables2 incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente las sales de adición básicas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen: amina sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Algunas bases no tóxicas orgánicas particulares son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, tremetamina, diciclohexilamina, colina y cafeína. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto de la presente invención es un acetato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de benzoato. En una realización, el

compuesto de la presente invención es una sal de besilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de bitartrato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de bromuro. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de carbonato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de cloruro. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de citrato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de edetato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de edisilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de estolato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de fumarato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de gluceptato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de gluconato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de bromhidrato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de clorhidrato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de yoduro. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de lactato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de lactobionato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de malato. En una realización, el compuesto

de la presente invención es una sal de maleato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de madelato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de mesilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de bromuro de metilo.

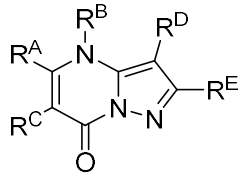
En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de sulfato de metilo. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de napsilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de nitrato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de pamoato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de fosfato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de difosfato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de salicilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de disalicilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de estearato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de succinato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de sulfato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de tartrato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de

tosilato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de trietyoduro. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de valerato. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de aluminio. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de benzatina. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de calcio. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de etilendiamina. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de lisina. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de magnesio. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de meglumina. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de potasio. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de procaína. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de sodio. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de trometamina. En una realización, el compuesto de la presente invención es una sal de zinc.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. En una realización, los compuestos están en la forma trazada o nombrada. En otra realización, los compuestos están en una forma tautomérica

diferente de las trazadas o nombradas. Los compuestos de la presente invención pueden existir como una sal o como una mezcla de sales y formas de solvato. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser sustancialmente puro en una forma de sal o solvato particular o pueden ser mezclas de dos o más formas de sales o solvatos. En una realización, los compuestos están en formas de solvatos. En una realización particular, los compuestos existen como hidratos.

Como se describe en general anteriormente, la presente invención proporciona compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de ellos, en donde los compuestos están de acuerdo con la fórmula (IA):



(IA) .

En la Fórmula IA, R^A se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alcoxi de C_1-C_6, carbociclo de C_3-C_{14}, (carbociclo de C_3-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo(alquilo de C_1-C_6)- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S), (heterociclo de 3 a 14 miembros)oxi-, arilo de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, ariloxi de

C_6-C_{14}-, -$(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)(=NR^1)$, SR^1, -CN y -OH. Cada alquilo, alquenilo, alcoxi, arilo y heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1, OR^1, halo, -N=N-R^1, NR^1R^2, -(alquilo de C_1-C_6)NR^1R^2, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)R^1$, -CN, $-OP(O)(OR^1)_{1-2}$ y oxo.

R^B se selecciona del grupo que consiste en H, alquenilo de C_2-C_6 y alquilo de C_1-C_6, en donde R^B se sustituye opcionalmente por uno o más R^1;

R^C, R^D y R^E se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbociclo de C_3-C_{14}, arilo de C_6-C_{14} y heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S). R^C, R^D y R^E se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^1, $-OR^1$, halo, $-NR^1R^2$, -(alquilo de C_1-C_6)-NR^1R^2, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NO_2$, -CN y oxo.

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D (^2H), -CN, -OH, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, NH_2, alquinilo de C_2-C_6, $-S(O)_{0-2}$-(alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_{0-2}$-(arilo de C_6-C_{14}), -C(O)(alquilo de C_1-C_6), -

C(O)(carbociclo de C_3-C_{14}), -carbociclo de C_3-C_{14}, arilo de C_6-C_{14}, heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo(alquilo de C_1-C_6)- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O, y S).

Cada R^1 y R^2 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halo, $-NH_2$, -NHC(O)(O alquilo de C_1-C_6), $-NO_2$, -CN, oxo, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo de C_1-C_6), -alquilo de C_1-C_6-(alcoxi de C_1-C_6), $-C(O)NH_2$, alquilo de C_1-C_6, -C(O)alquilo de C_1-C_6, -O alquilo de C_1-C_6, $-Si(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)_3$, arilo de C_6-C_{14}, -(alquilo de C_1-C_6)(arilo de C_6-C_{14}), heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo(alquilo de C_1-C_6)- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo del heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S) y -O(arilo de C_6-C_{14}). Cada alquilo, arilo y heterociclo de R^1 y R^2 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxi, -O alquilo de C_1-C_6, halo, $-NH_2$, -(alquilo de C_1-C_6)NH_2, -C(O)OH, CN y oxo.

En algunas realizaciones de compuestos de la Fórmula IA, R^D y R^E se seleccionan independientemente de carbociclo de C_3-C_{14}, arilo de C_6-C_{14} y heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo del heterociclo son heteroátomos

seleccionados de N, O y S). Más específicamente, R^D y R^E se seleccionan independientemente de carbociclo de C_3-C_{14} y arilo de C_6-C_{14}, o de carbociclo de C_5-C_7 y arilo de C_6-C_{10}. En ejemplos de realizaciones, R^D y R^E se seleccionan independientemente de ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y fenilo. Por ejemplo, uno de R^D y R^E es ciclohexilo o ciclohexenilo y el otro es fenilo.

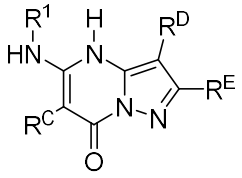
En otras realizaciones, opcionalmente en combinación con otra realización cualquiera que se describe en la presente, R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alcoxi de C_1-C_6, carbociclo de C_3-C_{14}, (carbociclo de C_3-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, heterociclo de 3 a 14 miembros o heterociclo(alquilo de C_1-C_6)- (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo se seleccionan de N, O y S), arilo de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, ariloxi de C_6-C_{14}, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2, $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, -CN y -OH. Los sustituyentes R^1 y R^2 tienen las definiciones descritas en la presente anteriormente para la Fórmula IA.

Otras diversas realizaciones proporcionan un compuesto de la Fórmula IA en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en H, OH, NH_2, CN, alquilo de C_1-C_6, hidroxi-alquilo de C_1-C_6-, NC-alquilo de C_1-C_6-, -alquilo de C_1-C_6-NH(alquilo de C_1-C_6), NH_2-

alquilo de C_1-C_6-, -$(CH_2)_{0-1}$-NH-C(O)R^2 (donde R^2 es NH_2, alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxi-alquilo de C_1-C_6-, heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo de C_1-C_6 y oxo y carbociclo de C_3-C_{14}), -NHR^2 (en donde R^2 es heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en R^1, OR^1, halo, -N=N-R^1, NR^1R^2, -(alquilo de C_1-C_6)NR^1R^2, -C(O)OR^1, -OC(O)R^1, -CN, -OP(O)$(OR^1)_{1-2}$ y oxo), -C(O)NR^1R^2 (en donde R^1 y R^2 son independientemente H, alquilo de C_1-C_6, hidroxi-alquilo de C_1-C_6-, heterociclo de 3 a 14 miembros-alquilo de C_1-C_6-, ariloxi de C_6-C_{14}-, o (heterociclo de 3 a 14 miembros)oxi-).

En algunas realizaciones, R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 y $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$. Por ejemplo, R^A puede ser alquilo de C_1-C_6 o NR^1R^2. En ejemplos de realizaciones, R^A es NR^1R^2. Algunos compuestos de la Fórmula IA, de acuerdo con diversas realizaciones, tienen R^A como un grupo amino secundario, es decir, R^A es NR^1R^2, donde R^1 es H y R^2 es lo definido anteriormente en la presente.

En diversas realizaciones, algunos compuestos de la Fórmula IA están de acuerdo con la Fórmula IB:



(IB)

.

En los compuestos de la Fórmula IB y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos, de acuerdo con diversas realizaciones, R^C es un carbociclo de C_3-C_{14} o un heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S). R^C se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, $-NH_2$, arilo de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, carboxi, -CN, oxo, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y –NH(alquilo de C_1-C_6). El alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y NH(alquilo de C_1-C_6) se sustituyen independiente y opcionalmente con uno o más de hidroxi, halógeno, $-NH_2$, carboxi, -CN y oxo.

Los sustituyentes R^D y R^E son independientemente un carbociclo de C_3-C_{14} o un heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S). R^D y R^E se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, $-NH_2$, arilo de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})-alquilo de C_1-C_6-, carboxi, -CN, oxo, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de

C_1-C_6 y –NH(alquilo de C_1-C_6). El alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y NH(alquilo de C_1-C_6) se sustituyen independiente y opcionalmente con uno o más de hidroxi, halógeno, -NH_2, carboxi, -CN y oxo.

El sustituyente R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_6, carbociclo de C_3-C_{14} y heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S). R^1 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, -NH_2, -NO_2, -CN, oxo, carboxi, -C(O)O alquilo de C_1-C_6, (alquilo de C_1-C_6)O alquilo de C_1-C_6-, -C(O)NH_2, alquilo de C_1-C_6, -C(O)H, alcoxi de C_1-C_6, (alquilo de C_1-C_6)N(H)-arilo-, (arilo de C_6-C_{14})alquilo de C_1-C_6-, heteroarilo de 5 a 7 miembros, (heteroarilo de 5 a 7 miembros)-alquilo de C_1-C_6-, ariloxi de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})(alcoxi de C_1-C_6)-, (heteroarilo de 5 a 7 miembros)oxi- y (heteroarilo de 5 a 7 miembros)(alcoxi de C_1-C_6)-. El alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, (alquilo de C_1-C_6)N(H)-, -C(O)O alquilo de C_1-C_6, (alquilo de C_1-C_6)O alquilo de C_1-C_6-, -C(O)NH_2, arilo de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})alquilo de C_1-C_6-, heteroarilo de 5 a 7 miembros, (heteroarilo de 5 a 7 miembros)-alquilo de C_1-C_6-, ariloxi de C_6-C_{14}, (arilo de C_6-C_{14})(alcoxi de C_1-C_6)-, (heteroarilo de 5 a 7 miembros)oxi- y (heteroarilo de 5 a 7 miembros)(alcoxi de C_1-C)-

, se sustituyen opcionalmente con uno o más de hidroxi, halógeno, $-NH_2$, (alquilo de C_1-C_6)N(H)-, -COOH, -CN y oxo. Además, cada heteroarilo de R^1 tiene de 1 a 4 miembros del anillo de heteroarilo que son heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunos compuestos de la Fórmula IB, de acuerdo con diversas realizaciones, R^D es carbociclo de C_3-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más miembros del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, $-NH_2$, -C(O)OH, -CN, oxo, alquilo, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)N(H)-. El alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)N(H)- se sustituyen opcionalmente con uno o más de hidroxi, halógeno, $-NH_2$, -C(O)OH, -CN y oxo.

Algunas realizaciones proveen compuestos de la Fórmula IB en donde R^D es fenilo. En otras realizaciones, R^D es ciclohex-1-en-1-ilo.

En otros compuestos de la Fórmula IB, de acuerdo con otras realizaciones, R^E es carbociclo de C_3-C_{14} opcionalmente sustituido con uno o más miembros del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, $-NH_2$, -C(O)OH, -CN, oxo, alquilo, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)N(H)-. El alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)N(H)- se sustituyen

opcionalmente con uno o más de hidroxi, halógeno, $-NH_2$, $-C(O)OH$, -CN y oxo.

Algunos ejemplos específicos de R^E incluyen en forma no taxativa un miembro seleccionado del grupo que consiste en ciclohex-1-en-1-ilo, $(^2H_9)$ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohexan-1,3-dien-1-ilo, 4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclopentilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo.

Por ejemplo, en algunos compuestos de la Fórmula IB, R^E es fenilo. Opcionalmente en combinación con esta realización, R^D es ciclohex-1-en-1-ilo.

En otra realización, R^D o R^E es fenilo opcionalmente sustituido, tal como con uno o más grupos que consisten en halógeno, amino, hidroxi y alcoxi. Por ejemplo, R^D o R^E es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que consisten en F, Cl, NH_2 y OH. En una realización particular, el anillo R^D es fenilo, tal

como 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-aminofenilo o 4-hidroxifenilo.

En otras realizaciones referidas a la Fórmula IB, R^C es carbociclo de C_3-C_{14} o heterociclo de 3 a 14 miembros (en donde de 1 a 4 miembros del anillo de heterociclo son heteroátomos seleccionados de N, O y S) y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, $-NH_2$, -C(O)OH, -CN, oxo, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)N(H)-. El alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)N(H)- se sustituyen opcionalmente con hidroxi, halógeno, $-NH_2$, -C(O)OH, -CN y oxo.

En diversas realizaciones, R^D es un carbociclo o un heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi y alquilamino están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN y oxo. En una realización, R^D es un carbociclo opcionalmente sustituido que es saturado o parcialmente insaturado. El carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más miembros del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi y

alquilamino están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN y oxo. En otra realización, el carbociclo saturado o parcialmente insaturado se sustituye con uno o más halógeno, tal como uno o dos F. Algunos ejemplos más específicos de R^D incluyen ciclohex-1-en-ilo opcionalmente sustituido y un anillo saturado o parcialmente insaturado que está deuterado. En una realización, el anillo está completamente deuterado. Algunos ejemplos ilustrativos de R^D incluyen ciclohex-1-en-1-ilo (E), ($^2H_9$)ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohexa-E,Z-1,3-dien-1-ilo, 4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo, ciclopent-E1-en-1-ilo y ciclopentilo.

En algunas realizaciones, R^D es un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi y alquilamino se sustituyen opcionalmente con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN y oxo. Por ejemplo, el heterociclo es aromático, es decir, heteroarilo. Algunos ejemplos incluyen piridilo, tal como piridin-3-ilo o piridin-2-ilo. Otros ejemplos incluyen pirazolilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (Z), 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-pirrol-1-

ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo.

En otras realizaciones, R^D es un heterociclo no aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alcoxi. Por ejemplo, el halógeno es uno o dos F.

En otras realizaciones, R^D es un heterociclo deuterado. En una realización, el heterociclo está completamente deuterado. En una realización particular, R^D es piperidin-1-ilo, tal como ($^2H_{10}$)piperidin-1-ilo.

En diversas realizaciones, R^E es un carbociclo o un heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi y alquilamino se sustituyen opcionalmente con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN y oxo. En una realización particular, R^E es fenilo, tal como 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-aminofenilo y 4-hidroxifenilo. En una realización, R^E es un carbociclo saturado o parcialmente insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más miembros del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos

alquilo, alcoxi y alquilamino están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN u oxo. En algunas realizaciones, el carbociclo saturado o parcialmente insaturado está sustituido con uno o más halógeno, tal como uno o dos F. Por ejemplo, R^E es ciclohex-1-en-ilo opcionalmente sustituido, o es un anillo saturado o parcialmente insaturado que está parcial o completamente deuterado. Algunos ejemplos ilustrativos de R^E incluyen ciclohex-1-en-1-ilo (E), ($^2H_9$)ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohexa-E,Z-1,3-dien-1-ilo, 4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo, ciclopent-E1-en-1-ilo y ciclopentilo.

En otras realizaciones, R^E es un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi y alquilamino están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN y oxo. En una realización, el heterociclo es aromático, es decir, heteroarilo, que incluye piridilo tal como piridin-3-ilo y piridin-2-ilo. En algunas realizaciones, el heteroarilo es pirazol, 4-metoxipiridin-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, o 1H-pirrol-3-ilo.

En una realización, R^E es un heterociclo no aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alcoxi. Por

ejemplo, en una realización donde R^E está sustituido por halógeno, el halógeno es uno o dos F. En otras realizaciones, el heterociclo está deuterado, tal como completamente deuterado. Algunos ejemplos ilustrativos de R^E incluyen piperidin-1-ilo, ($^2H_{10}$)piperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (Z), 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo.

En otras realizaciones, R^D y R^E son los mismos definidos en la presente. En una realización, el anillo A y el anillo B son ambos fenilo. En una realización, el anillo A y el anillo B son diferentes y se definen en la presente. En una realización, el anillo A es fenilo y el anillo B se selecciona del grupo que consiste en 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-aminofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo y 1H-pirrol-3-ilo. En una realización, el anillo B es fenilo y el anillo A se selecciona del grupo que consiste en 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, piperidin-1-ilo, ($^2H_{10}$)piperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo (E), ($^2H_9$)ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohexa-E,Z-1,3-dien-1-ilo, 4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (Z), 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, ciclopentilo, ciclopent-E1-en-1-

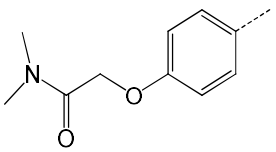
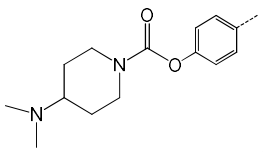
ilo, 1H-pirrol-3-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo.

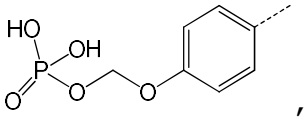
En diversas realizaciones, R^E es fenilo y R^D es ciclohex-1-en-1-ilo (E). Se contemplan otras de R^E/R^D en otras realizaciones, tales como fenilo/2-fluorofenilo, fenilo/3-fluorofenilo, fenilo/3-clorofenilo, fenilo/piperidin-1-ilo, fenilo/($^2H_{10}$)piperidin-1-ilo, fenilo/4,4-difluoropiperidin-1-ilo, fenilo/ciclohex-1-en-1-ilo (E), fenilo/($^2H_9$)ciclohex-1-en-1-ilo, fenilo/ciclohexa-E,Z-1,3-dien-1-ilo, fenilo/4,4-difluorociclohex-1-en-1-ilo, fenilo/5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo (Z), fenilo/3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, fenilo/ciclopentilo, fenilo/ciclopent-E1-en-1-ilo, fenilo/1H-pirrol-3-ilo, fenilo/1H-pirrol-1-ilo, fenilo/tetrahidrofuran-3-ilo, fenilo/3,3-difluoropirrolidin-1-ilo y piridin-2-ilo/fenilo.

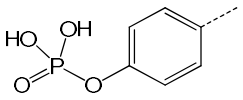
Como se describe más en general anteriormente, de acuerdo con diversas realizaciones, R^C es un carbociclo o un heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, un carbociclo o un heterociclo en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, carbociclo y heterociclo están

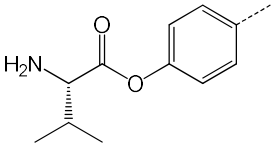
opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, un carbociclo o un heterociclo en donde el carbociclo y el heterociclo están sustituidos con uno o más OH, oxo, amino, halo y haloalquilo. En otras realizaciones, R^C es un carbociclo o un heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino n donde dichos alquilo, alcoxi y alquilamino están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN y oxo. Alternativamente, R^C es un carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN, oxo, fosfato, sulfato, alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, un carbociclo o un heterociclo en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, fosfato, sulfato, un carbociclo o un heterociclo en donde el carbociclo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más OH, oxo, amino, halo y haloalquilo. Por ejemplo, el carbociclo opcionalmente sustituido es aromático, es decir, arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, amino, halógeno, alquilo, alcoxi y cicloalcoxi en donde dichos alquilo, alcoxi,

cicloalcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más OH, halógeno, amino, oxo, un carbociclo o un heterociclo en donde el carbociclo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxi, halógeno, oxo, alquilo y haloalquilo. En una realización, el grupo arilo, tal como fenilo, está opcionalmente sustituido con OH, halógeno, alcoxi, amino, haloalcoxi, aminoetoxi e hidroxietoxi. Algunos ejemplos específicos de R^C incluyen fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de OH, F, Cl, metilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, dimetilaminoetoxi, 2-hidroxietoxi y fosfato.

En diversas realizaciones, R^C se selecciona del grupo que consiste en 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-2-metoxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cloro-4-hidroxifenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-4-hidroxifenilo, 3-amino-4-fluorofenilo, 3-(N,N-dimetilaminoetixo)-4-hidroxifenilo, 3-cloro-2-hidroxifenilo, 3-hidroxietoxi-4-hidroxifenilo,  ,  ,



, 

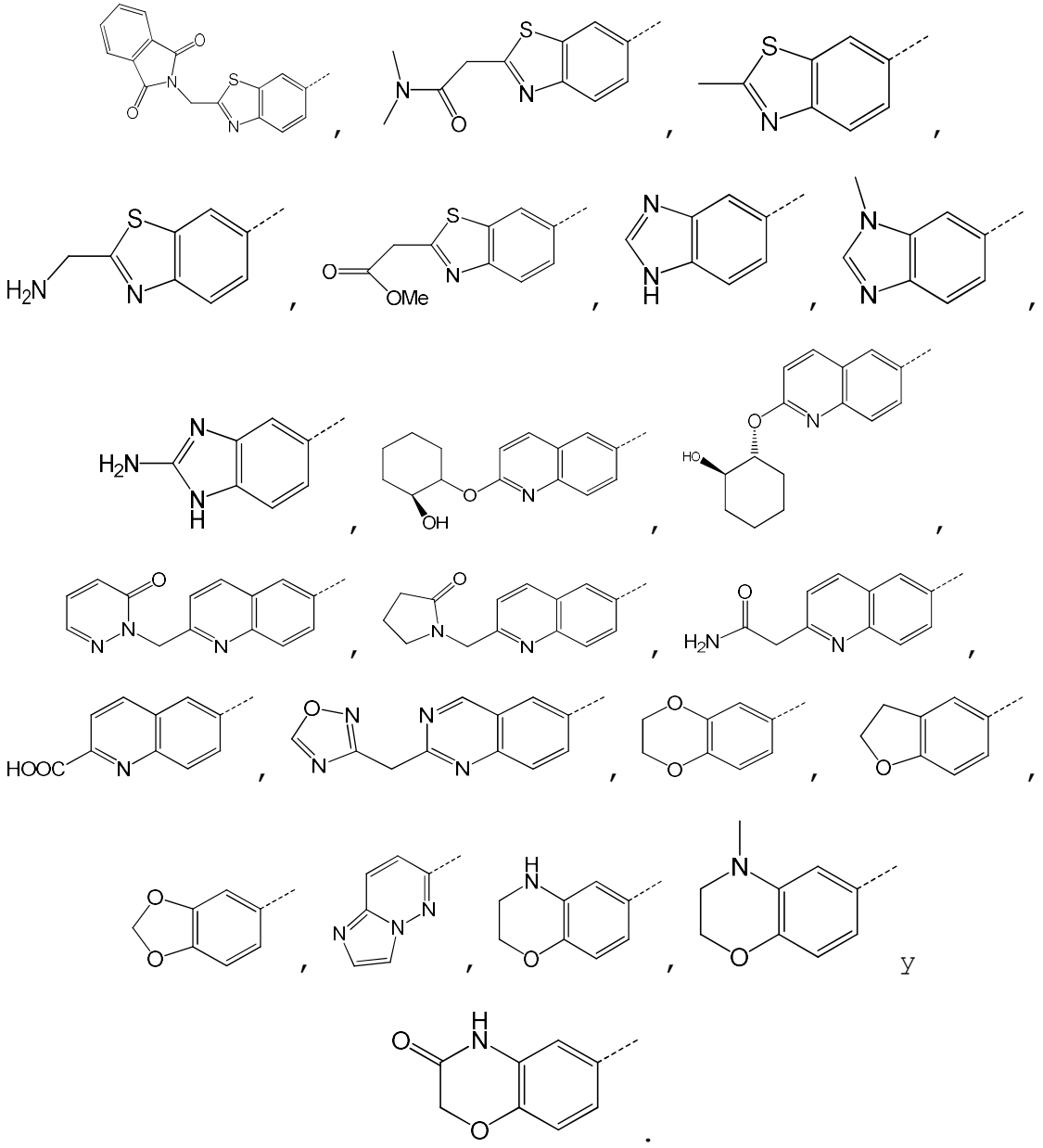
y 

.

En otras realizaciones más, R^C es un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, carboxilo, CN, oxo, fosfato, sulfato, alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, un carbociclo o un heterociclo en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, fosfato, sulfato, un carbociclo o un heterociclo en donde dicho carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con OH, oxo, amino, halo y haloalquilo. Por ejemplo, el heterociclo es aromático, tal como un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, amino, halógeno, alquilo, alcoxi y cicloalcoxi en donde dichos alquilo, alcoxi y cicloalcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más OH, halógeno, amino, oxo, un carbociclo o heterociclo en donde dicho carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, oxo, alquilo y haloalquilo. En algunas realizaciones, R^C es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más OH, amino, alquilo,

carboxilo, alquilo, alcoxi y cicloalcoxi, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con OH, amino, oxo, alcoxi, un heterociclo opcionalmente sustituido con oxo y en donde el cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con OH. Algunos ejemplos específicos de R^C incluyen 6-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, quinolin-6-ilo, 2-metilquinolin-6-ilo, 2-metoxiquinolin-6-ilo, 2-hidroximetilquinolin-6-ilo, 3-hidroxi-2-metilquinolin-6-ilo, 2-aminoquniazolin-6-ilo, 4-aminoquinazolin-6-ilo, cinolin-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-cloroquinoxalin-6-ilo, 3-cloroquinoxalin-6-ilo, 3-aminoquinoxalin-6-ilo, 3-hidroxiquinoxalin-6-ilo, 3-metoxiquinoxalin-6-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo, o imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo.

En otras realizaciones, R^C se selecciona del grupo que consiste en 6-metioxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, quinolin-6-ilo, 2-metilquinolin-6-ilo, 2-metoxiquinolin-6-ilo, 2-hidroximetilquinolin-6-ilo, 3-hidroxi-2-metilquinolin-6-ilo, 2-aminoquniazolin-6-ilo, 4-aminoquinazolin-6-ilo, cinnlin-6-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-cloroquinoxalin-6-ilo, 3-cloroquinoxalin-6-ilo, 3-aminoquinoxalin-6-ilo, 3-hidroxiquinoxalin-6-ilo, 3-metoxiquinoxalin-6-ilo, 1,8-naftiridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo,



Alternativamente, algunos compuestos ilustrativos de la Fórmula IB proporcionan R^C como 4-metoxifenilo.

En diversas realizaciones, R^1 es H o alquilo, un carbociclo o un heterociclo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, NO_2, carboxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, alquilaminocarbonilo, CN, oxo, alquilo, acilo, alcoxi y alquilamino y en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo y alquilaminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con hidroxi, halógeno, amino, alquilamino, carboxi, CN y oxo. En una realización, R_1 es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, NO_2, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, CN, oxo, alquilo, acilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, alquilamino, carboxi, CN y oxo. En otra realización, R_1 es alquilo sustituido con OH y oxo. En otras diversas realizaciones, R_1 es hidroxietanoilo; un carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, NH_2, NO_2, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, CN, oxo, alquilo, acilo, alcoxi, alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, alquilamino, carboxi, CN y oxo; o un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi,

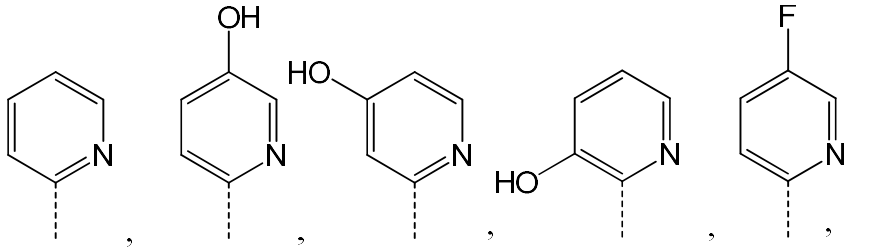
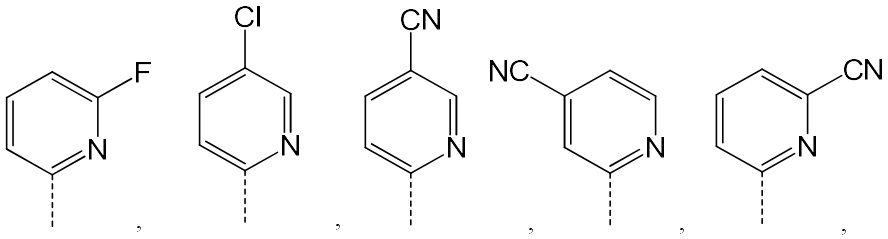
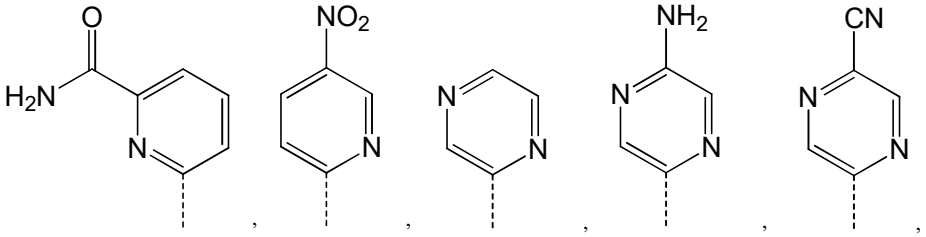
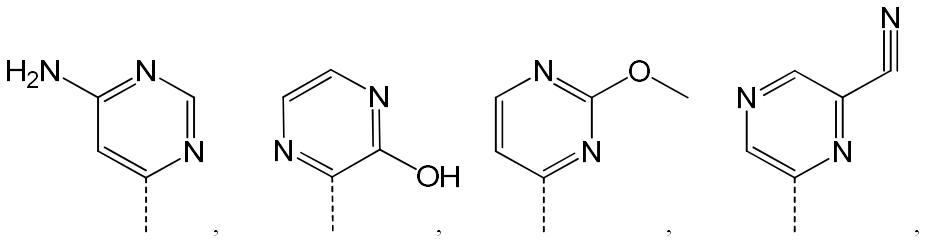
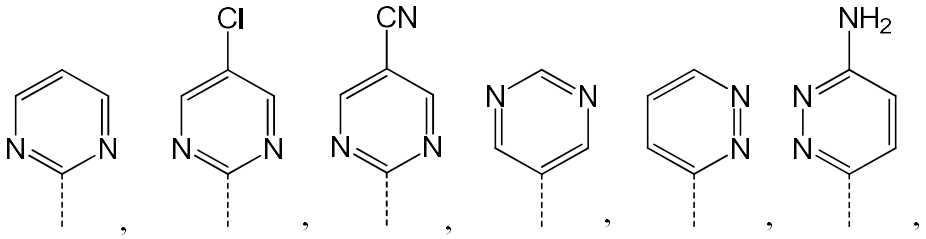
halógeno, NH_2, NO_2, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, CN, oxo, alquilo, acilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, alquilamino, carboxi, CN y oxo. De acuerdo con algunas realizaciones, el heterociclo opcionalmente sustituido es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, o 1,2,4-triazin-3-ilo. En una realización, R_1 es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-triazinilo o 1,2,4-triazinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, CN, OH, NO_2, NH_2, NHMe $-C(O)NH_2$ y metoxi. En una realización, el sustituyente es F, Cl, CN u OH. En otra realización, el heterociclo opcionalmente sustituido es piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, CN, OH, NO_2, NH_2, NHMe $-C(O)NH_2$ y metoxi. En una realización, el sustituyente es F, Cl, CN u OH.

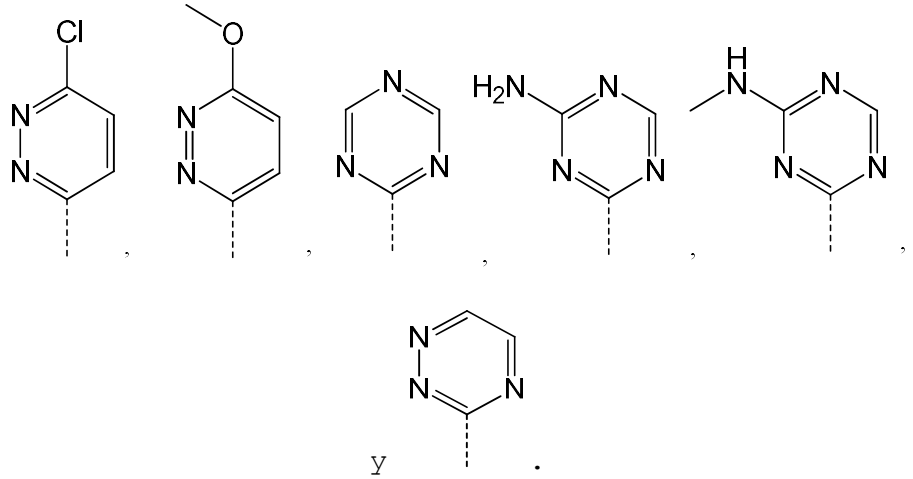
De acuerdo con diversas realizaciones, opcionalmente en combinación con cualquier otra realización descrita en la

presente, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula IB en donde R^1 se selecciona de un heterociclo de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ alquilo de C_1-C_6, (alquilo de C_1-C_6)$N(H)C(O)-$, $-CN$, oxo, alquilo de C_1-C_6, $-C(O)H$, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)$N(H)-$. Dichos alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)$N(H)-$, $C(O)O$ alquilo de C_1-C_6 y (alquilo de C_1-C_6)$N(H)C(O)-$ están opcionalmente sustituidos con uno o más de hidroxi, halógeno, $-NH_2$, (alquilo de C_1-C_6)$N(H)-$, $-C(O)H$, $-CN$ y oxo.

En realizaciones más específicas, R^1 se selecciona del grupo que consiste en piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de F, Cl, CN, OH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-C(O)NH_2$ y metoxi.

Algunos grupos ilustrativos para R^1 se seleccionan del grupo que consiste en:

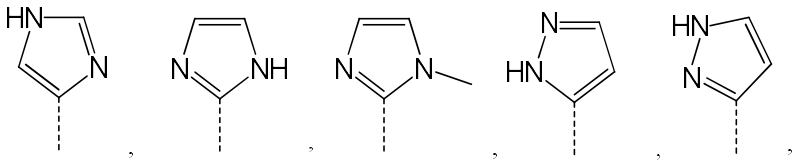


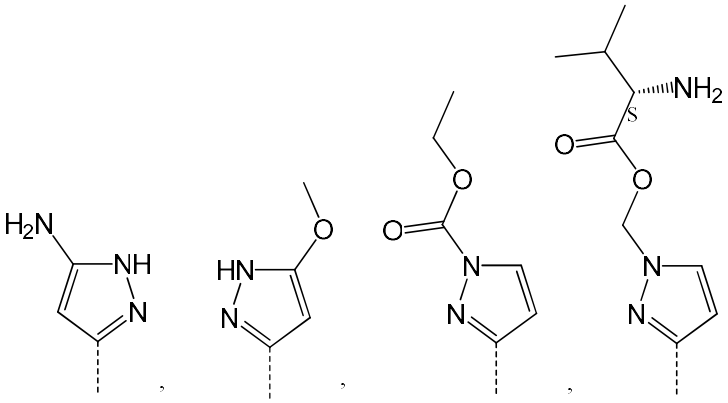
En una realización, R_1 es un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido con OH, amino, alquilo, alcoxi y alcoxialquilo en donde dichos alquilo, alcoxi y alcoxialquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más OH, oxo, amino, alcoxi y aciloxi. Por ejemplo, R^1 es imidazol, pirazolilo, isoxazol, tiazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con OH, amino, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, en donde dichos grupos alquilo, alcoxi y alcoxialquilo están opcionalmente sustituidos con OH, oxo y amino.

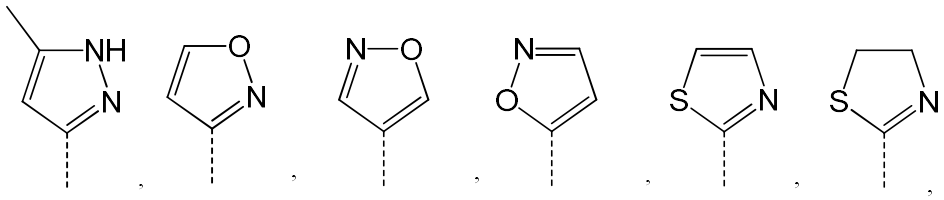
Alternativamente, de acuerdo con otras realizaciones, R^1 es imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 2H-1,2,3-

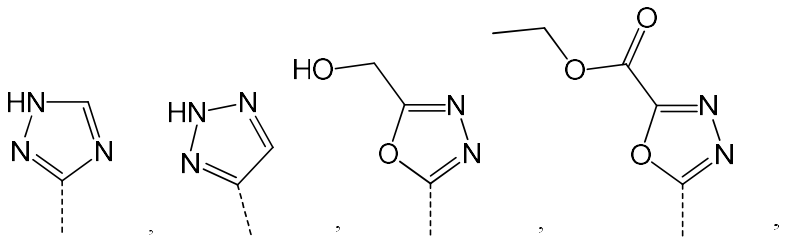
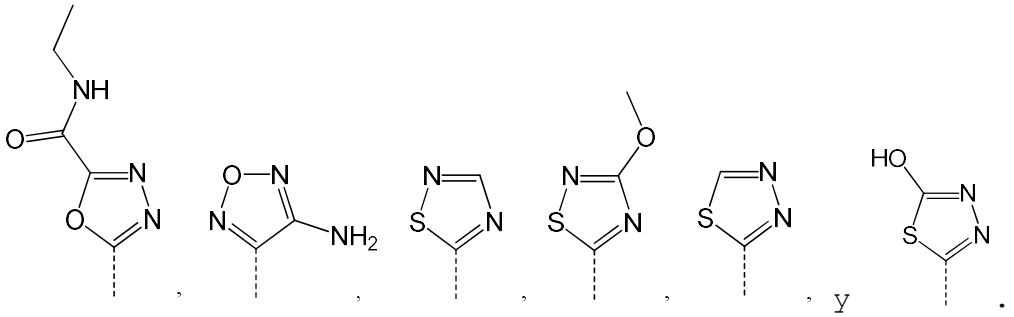
triazol-4-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con OH, amino, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, en donde los grupos alquilo, alcoxi y alcoxialquilo están opcionalmente sustituidos con OH, oxo y amino.

Algunos ejemplos específicos de R^1 se seleccionan del grupo que consiste en:

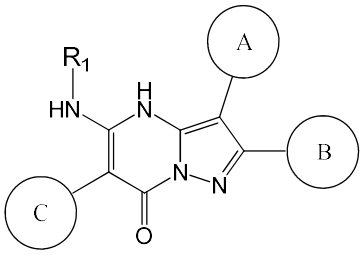






La presente invención también proporciona compuestos que tienen la fórmula general I:


(I)

en donde el anillo A y el anillo B son independientemente un carbociclo o un heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi y alquilamino en donde dichos alquilo, alcoxi y alquilamino están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN y oxo.

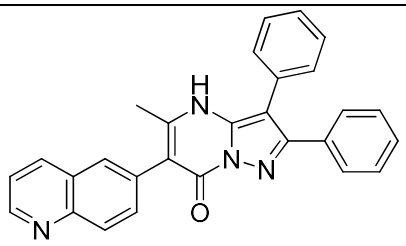
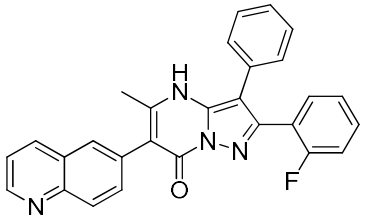
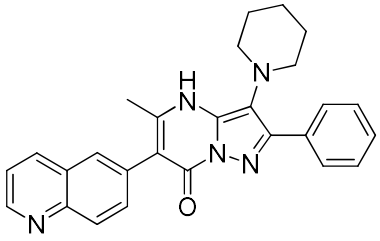
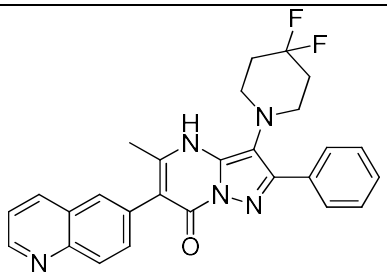
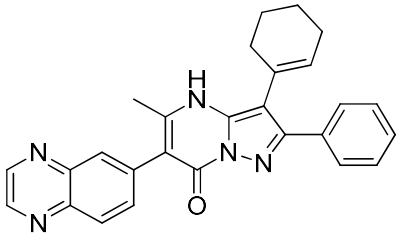
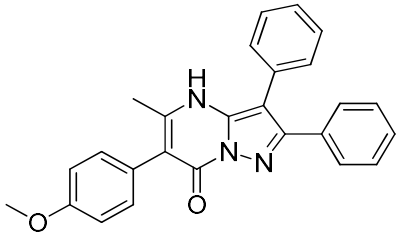
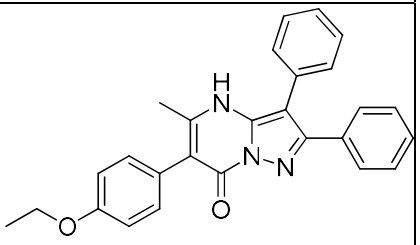
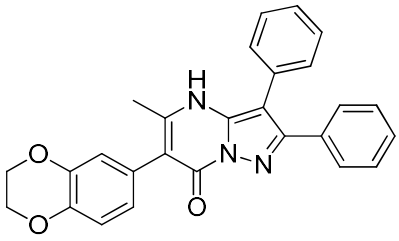
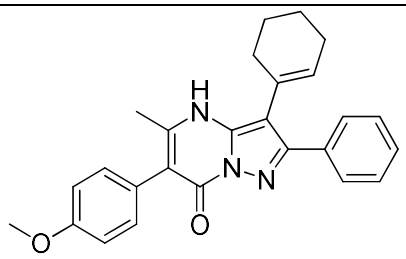
En esta realización, el anillo C es un carbociclo o un heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, carboxi, CN, oxo, alquilo, alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, un carbociclo o un heterociclo en donde dicho alcoxi, alquilamino, acilo, acilamino, aciloxi, cicloalcoxi, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, NH_2, carboxi, CN, oxo, un carbociclo o un heterociclo en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con OH, oxo, amino, halo y haloalquilo;

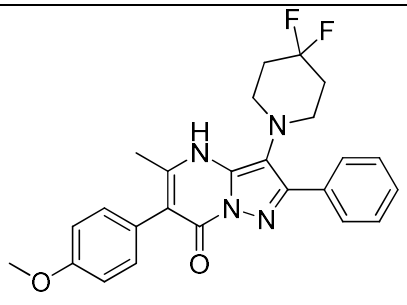
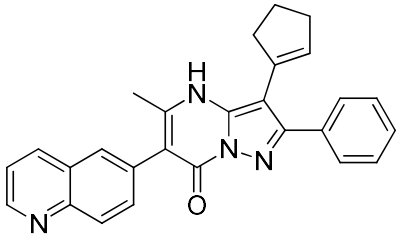
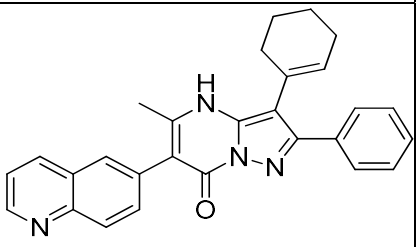
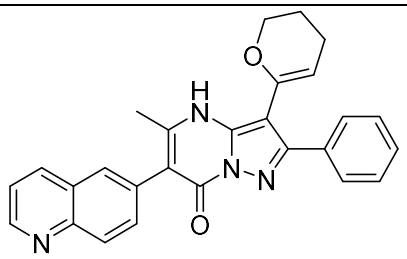
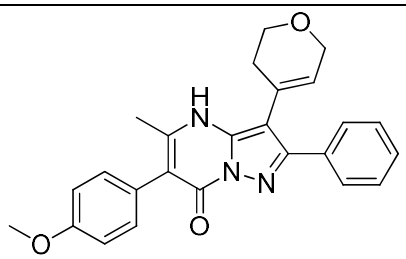
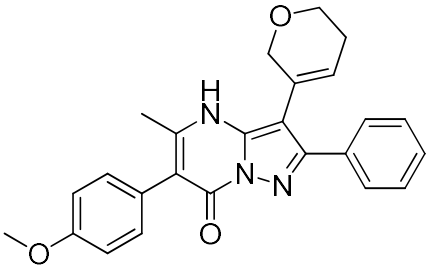
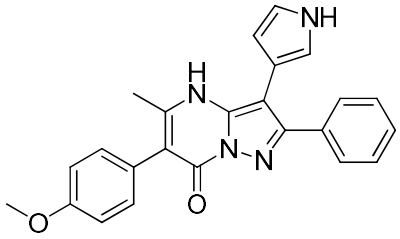
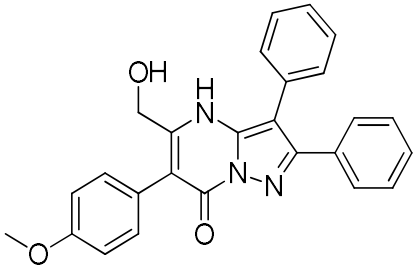
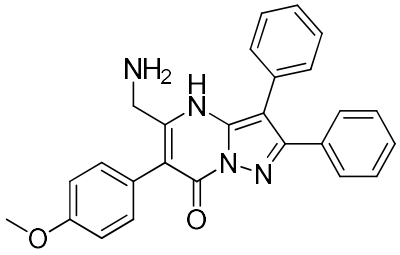
R_1 es H o alquilo, un carbociclo o un heterociclo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, halógeno, amino, NO_2, CN, oxo, carboxi, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, alquilo, acilo, alcoxi, alquilamino, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ariloxi, heteroariloxi y heteroaralcoxi en donde dichos alquilo, alcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, aminocarbonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, ariloxi, heteroariloxi y heteroaralcoxi están opcionalmente sustituidos con hidroxi, halógeno, amino, alquilamino, carboxi, CN u oxo.

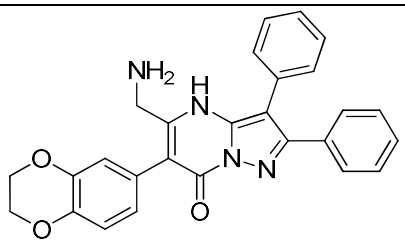
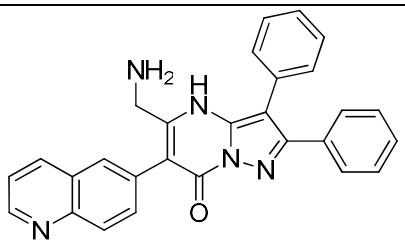
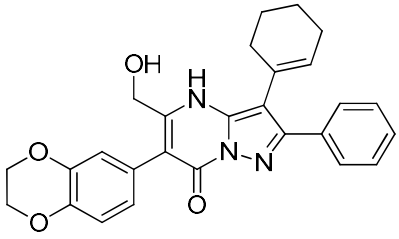
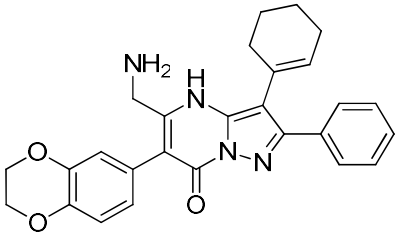
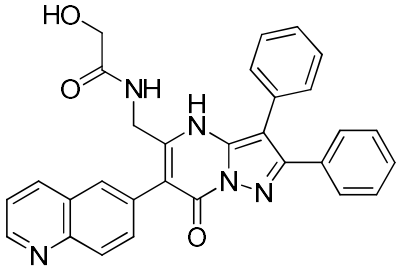
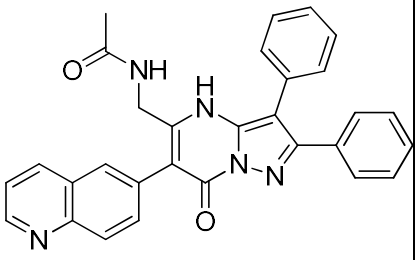
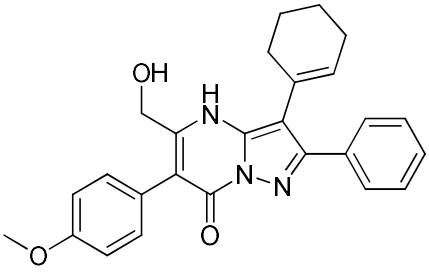
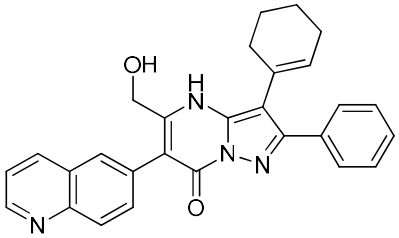
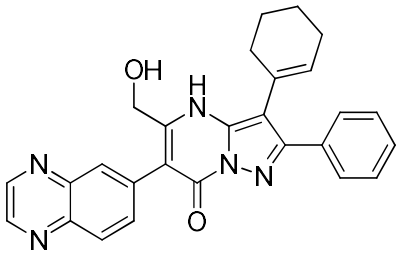
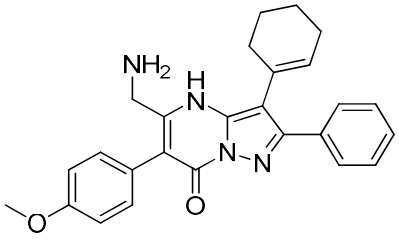
Los compuestos de la presente invención también pueden comprender uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio) y ^{3}H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C; N puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{13}N, ^{14}N y ^{15}N; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{15}O, ^{16}O y ^{18}O; F puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{18}F; y similares. Por ejemplo, el compuesto se enriquece en una forma isotópica específica de H, C, N, O y/o F en por lo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%. Dichos compuestos se pueden denominar "isotopólogos" y pueden ser útiles en los métodos de tratamiento divulgados en la presente y pueden ser útiles en ensayos para la detección del compuesto, por ejemplo, en ensayos de competencia para ensayar otros compuestos que no contienen isótopos. En una realización, los compuestos de la presente invención comprenden un isótopo. En una realización, el isótopo es deuterio.

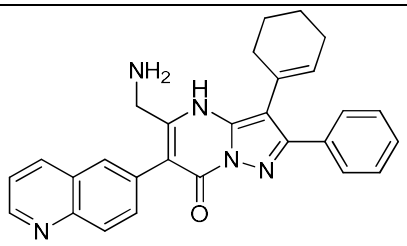
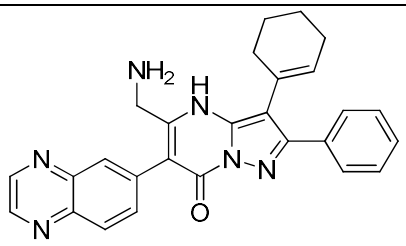
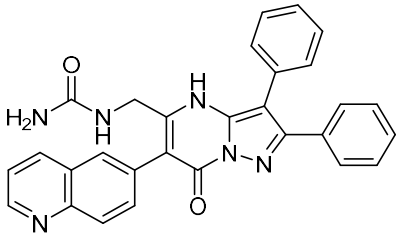
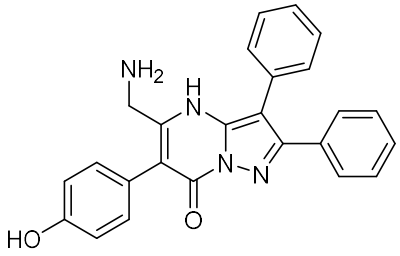
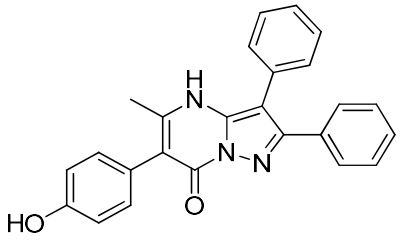
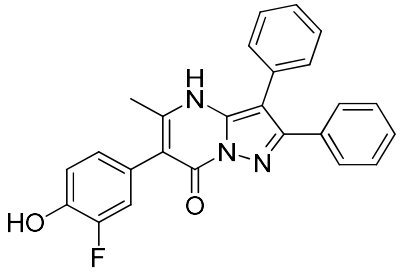
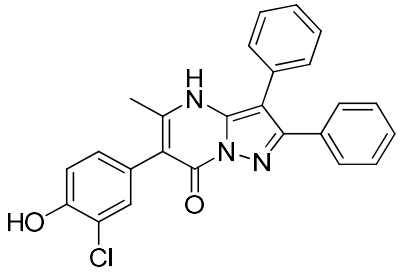
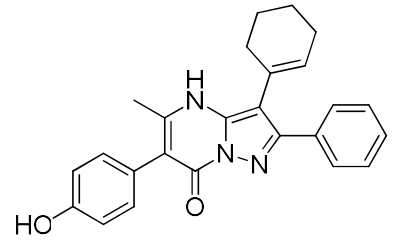
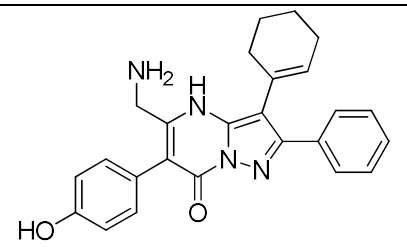
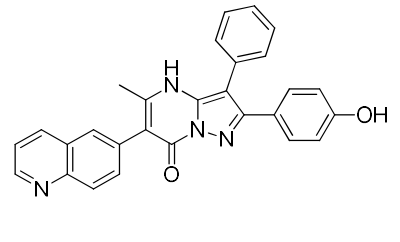
Algunos compuestos específicos de acuerdo con la fórmula IA, o las sales farmacéuticamente aceptables de ellos, incluyen aquellos de la Tabla 1 siguiente:

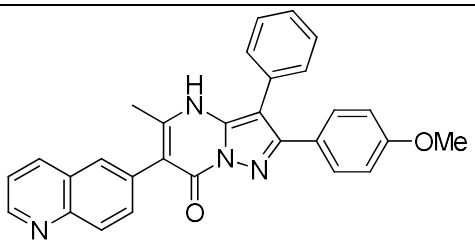
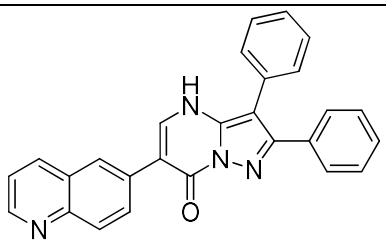
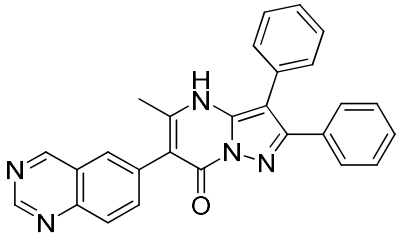
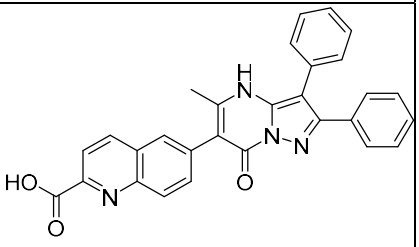
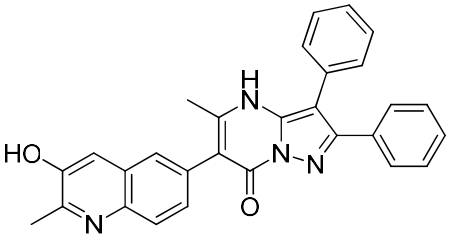
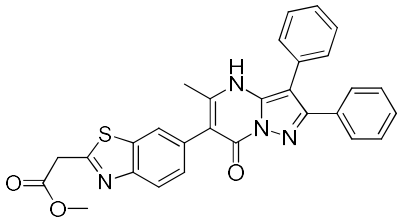
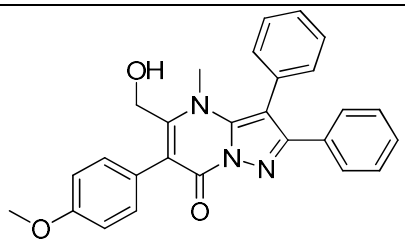
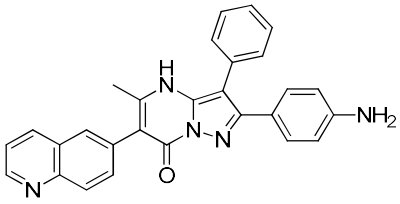
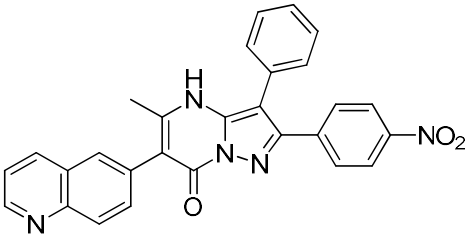
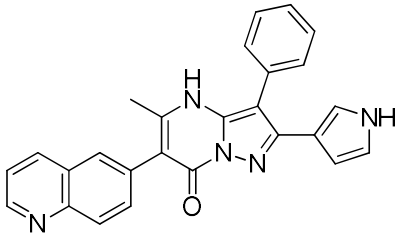
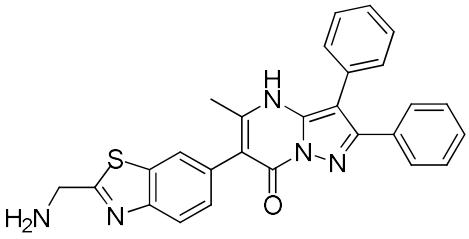
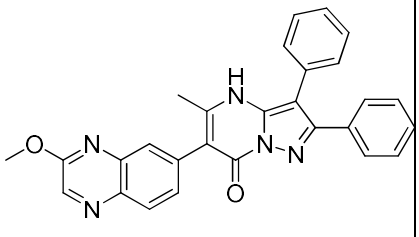
TABLA 1

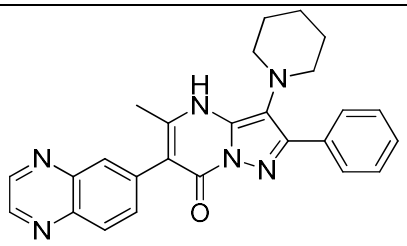
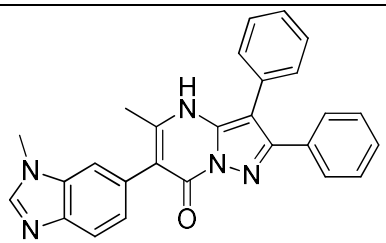
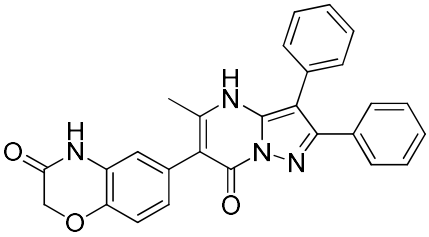
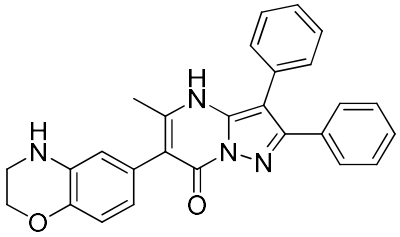
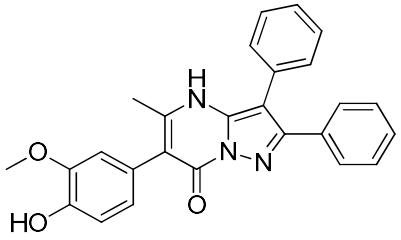
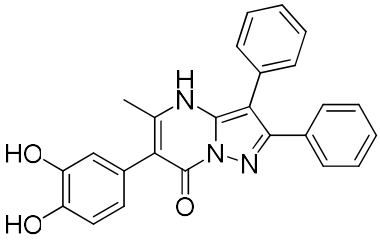
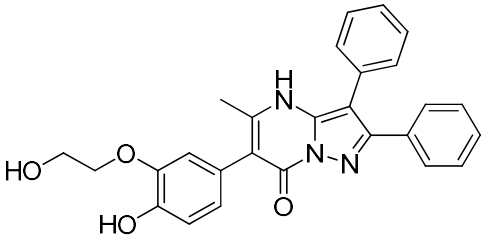
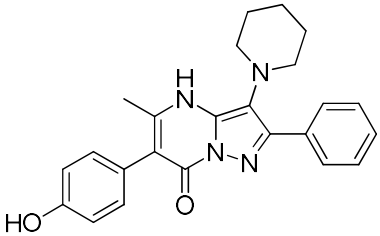
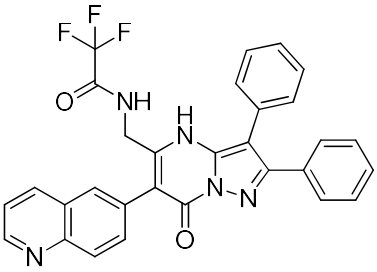
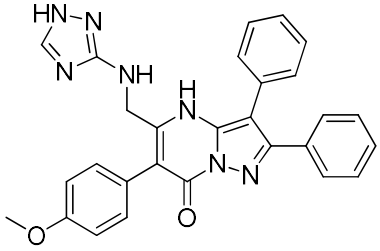
		204	
205		**206**	
207		**208**	
209		**210**	
211		**212**	

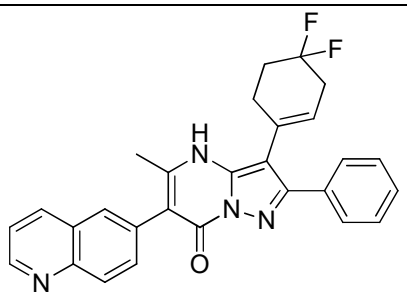
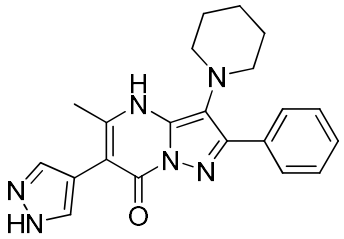
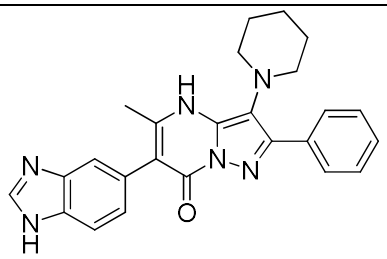
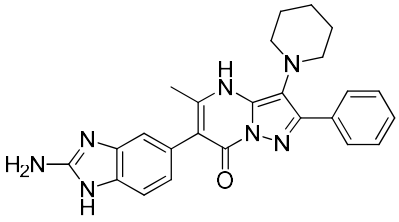
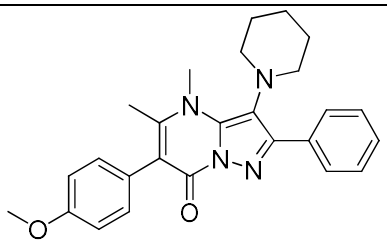
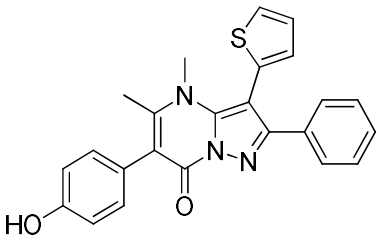
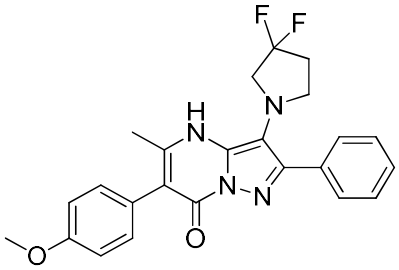
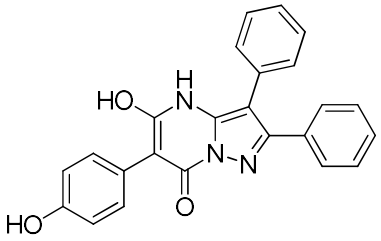
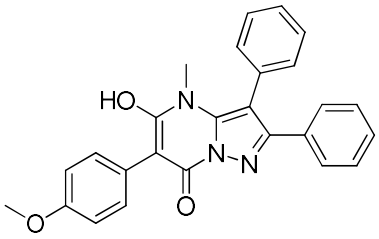
213			
215		**216**	
217		**218**	
219		**220**	
221		**222**	

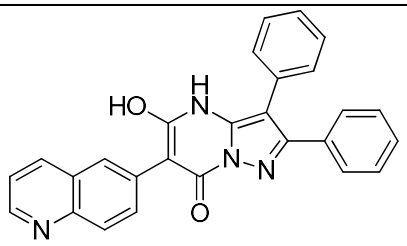
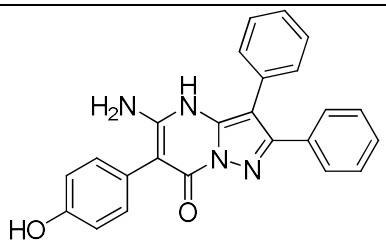
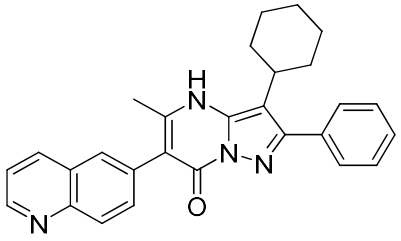
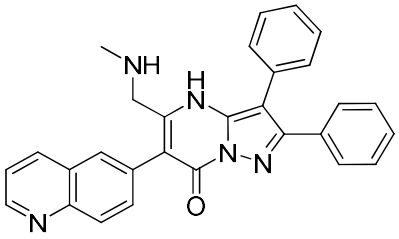
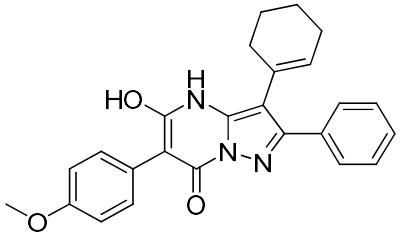
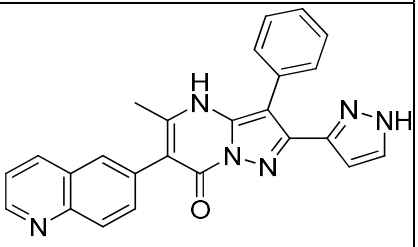
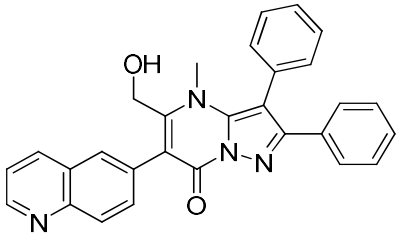
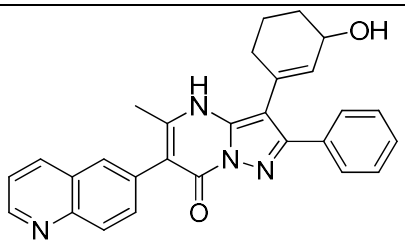
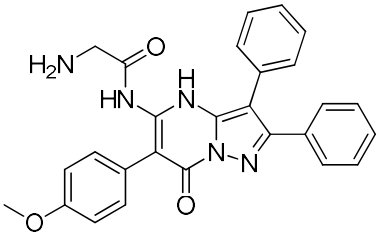
223		**224**	
225		**226**	
227		**228**	
229		**230**	
231		**232**	

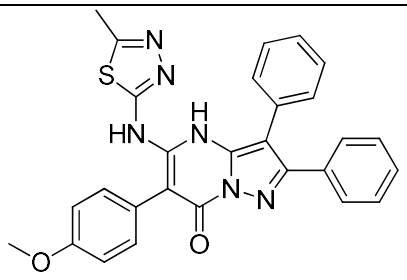
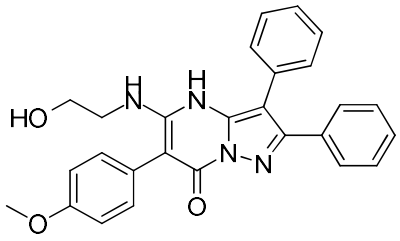
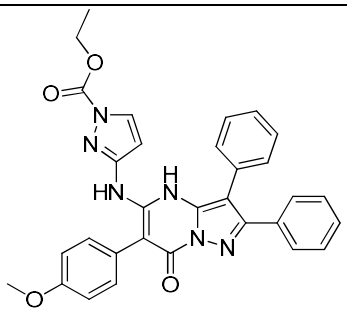
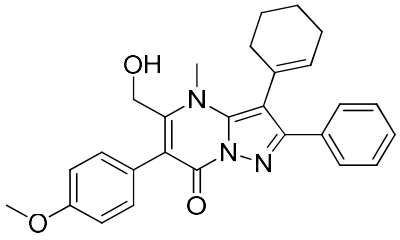
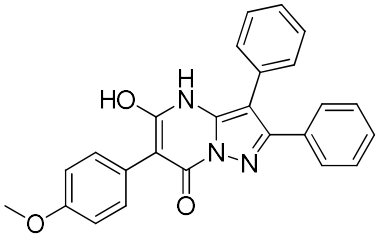
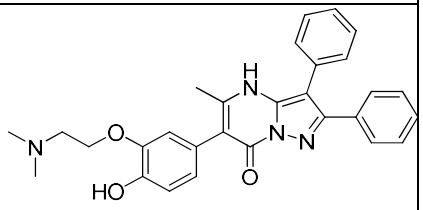
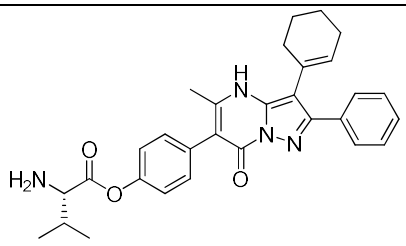
233		**234**	
235		**236**	
237		**238**	
239		**240**	
241		**242**	

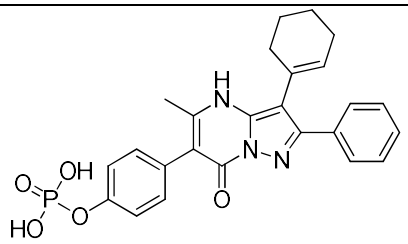
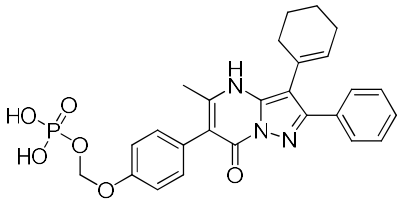
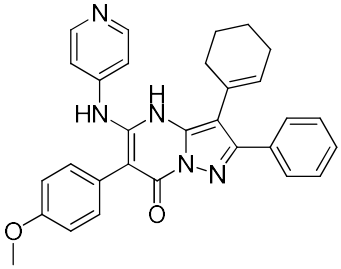
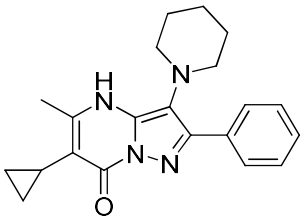
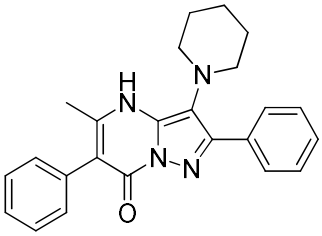
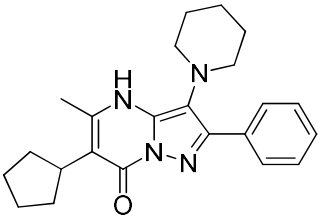
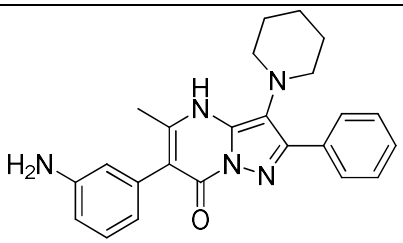
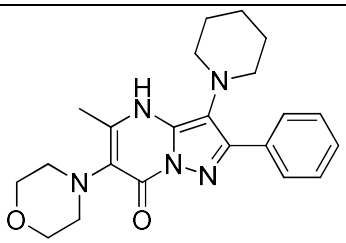
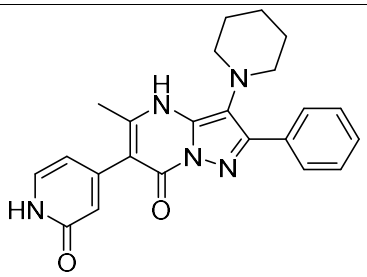
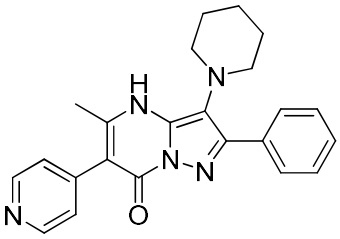
243		**244**	
245		**246**	
247		**248**	
249		**250**	
251		**252**	
253		**254**	

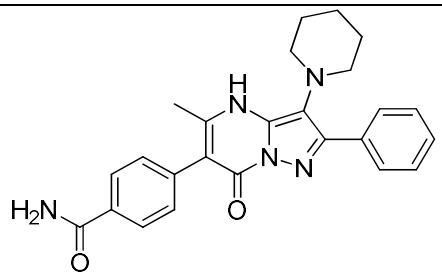
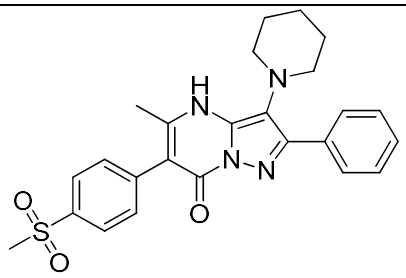
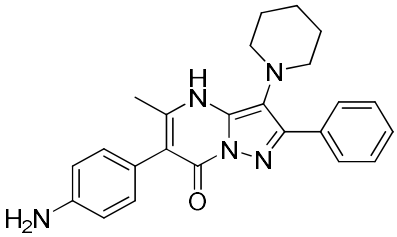
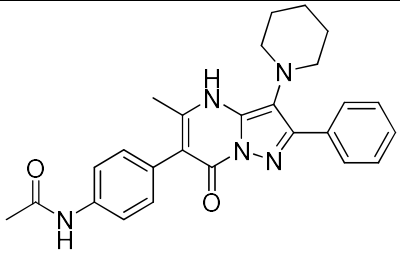
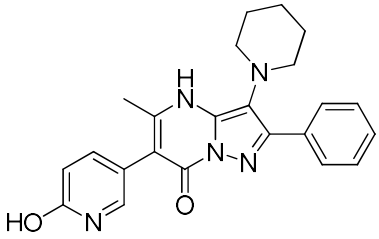
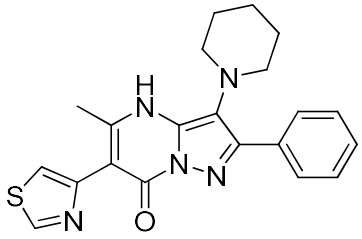
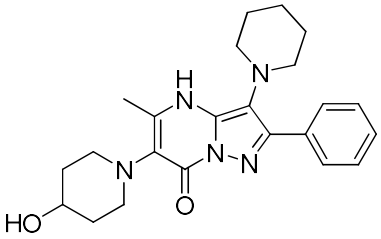
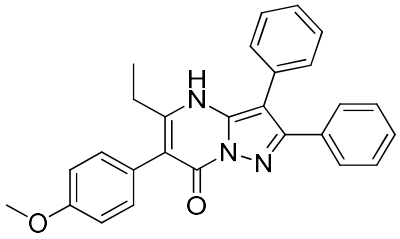
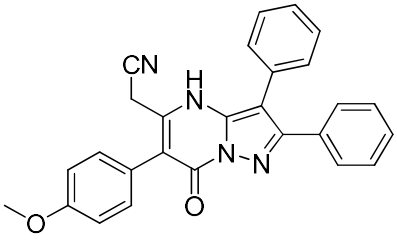
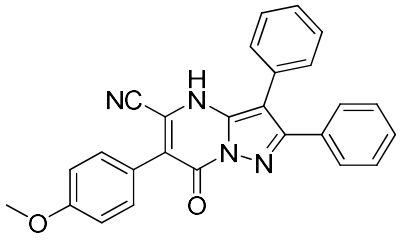
255		**256**	
257		**258**	
259		**260**	
261		**262**	
263		**264**	

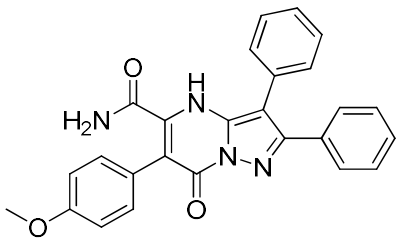
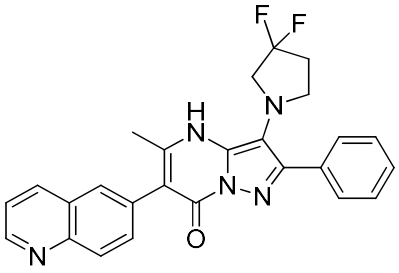
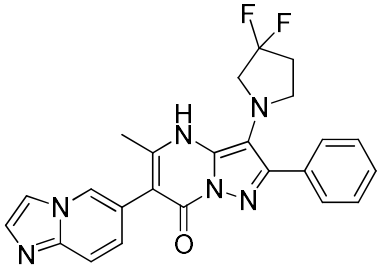
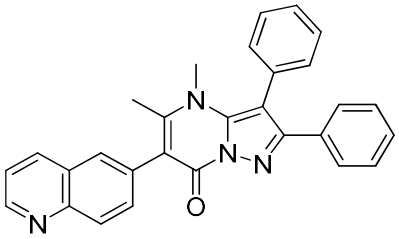
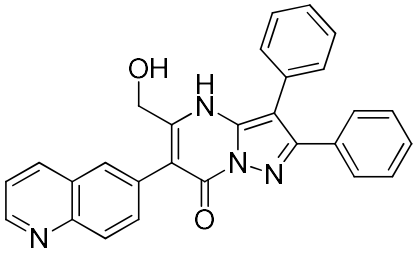
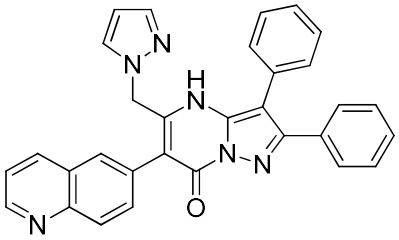
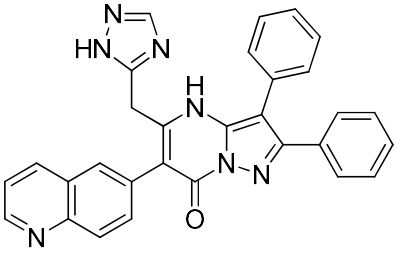
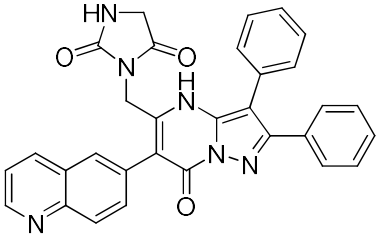
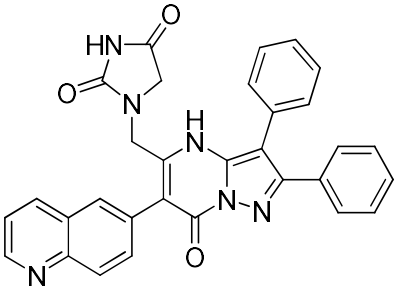
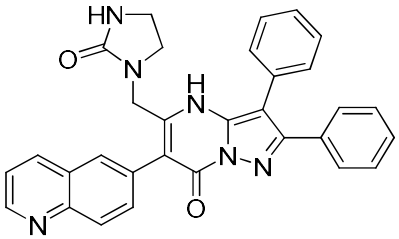
265		**266**	
267		**268**	
269			
271		**272**	
273		**274**	

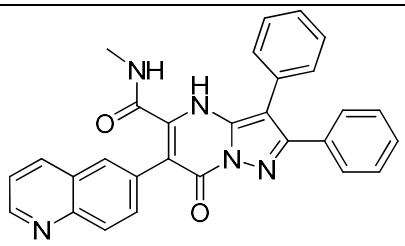
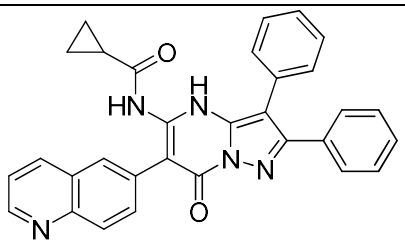
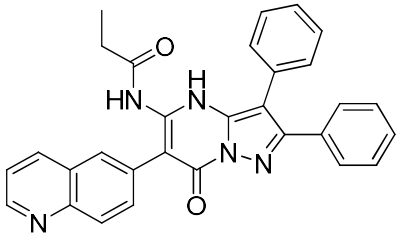
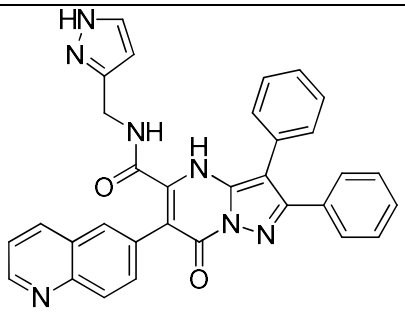
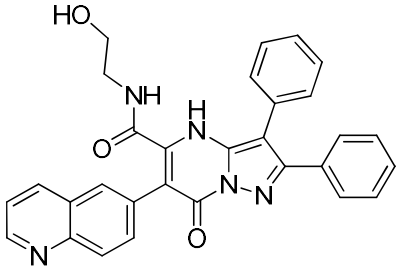
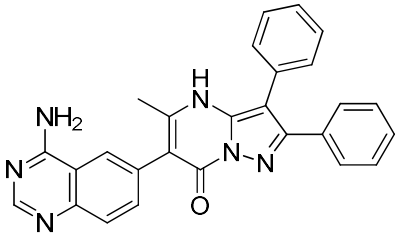
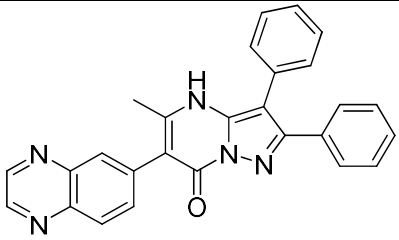
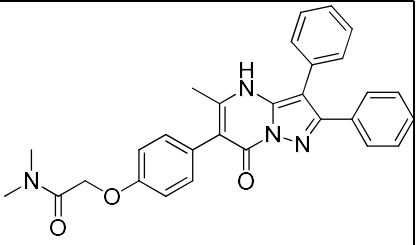
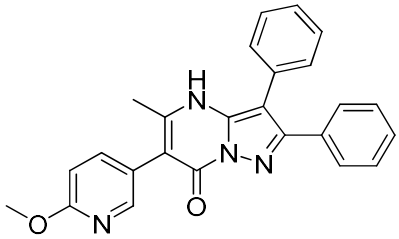
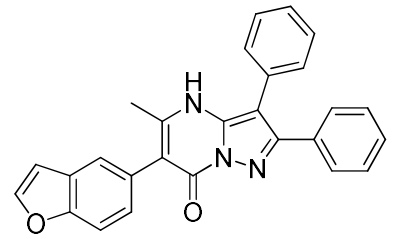
275		**276**	
277		**278**	
279		**280**	
281		**282**	
283			

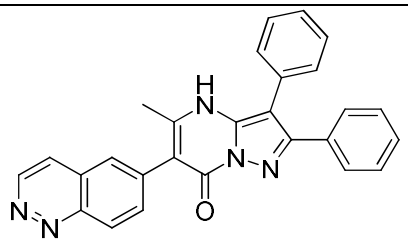
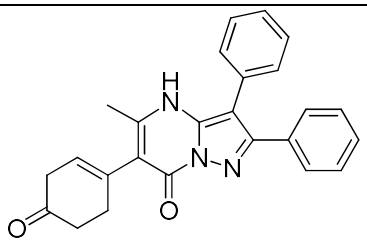
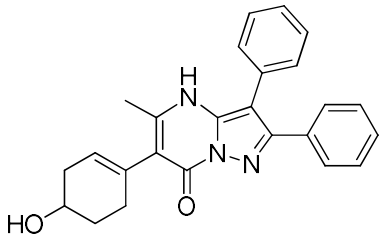
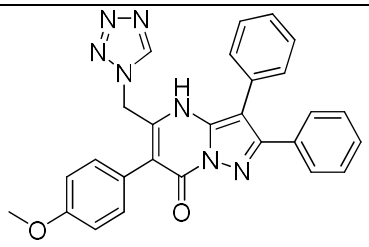
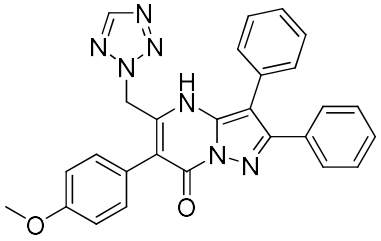
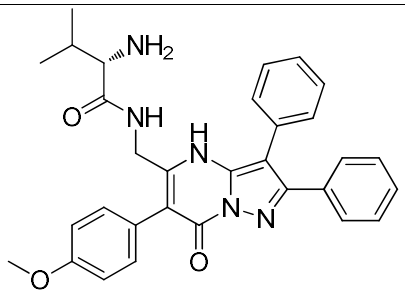
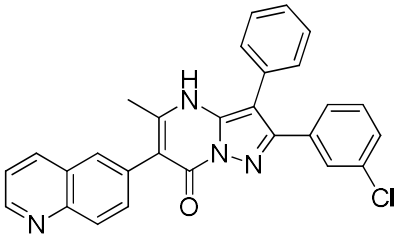
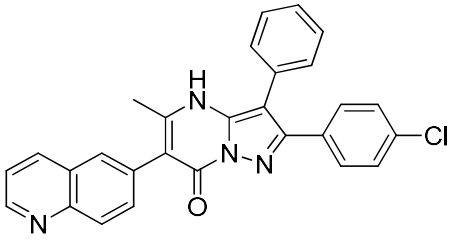
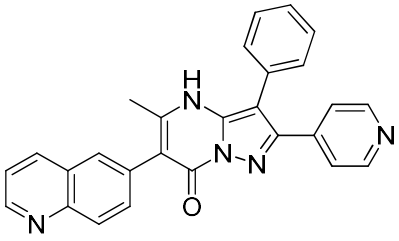
285		**286**	
287		**288**	
		290	
		292	
		294	

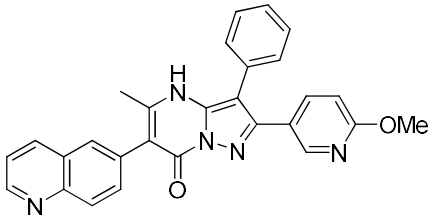
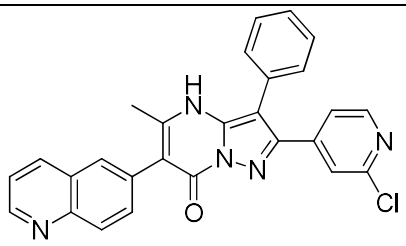
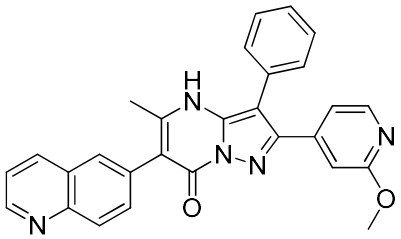
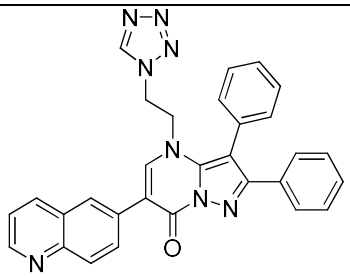
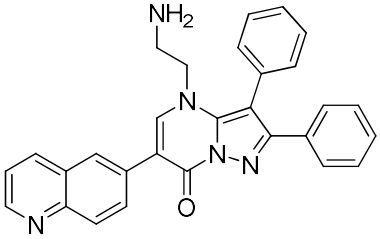
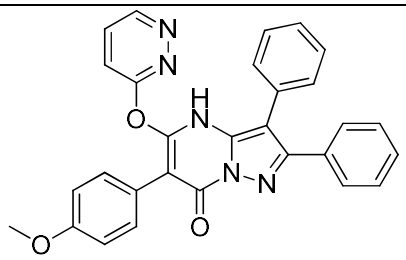
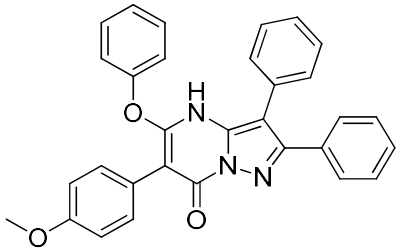
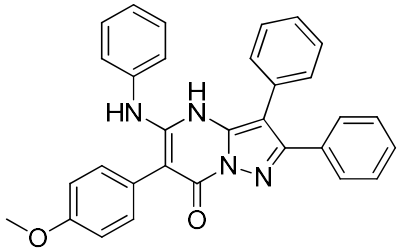
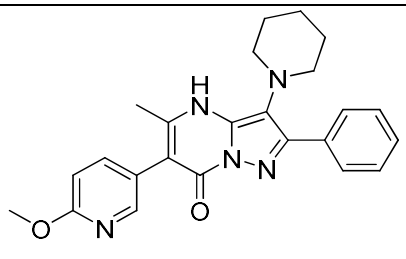
295		**296**	
297		**298**	
299		**300**	
301		**302**	
303		**304**	

305		**306**	
307		**308**	
309		**310**	
311		**312**	
313		**314**	

315		**316**	
317		**318**	
319		**320**	
321		**322**	
323		**324**	

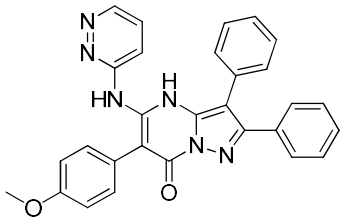
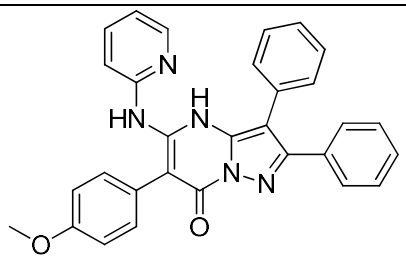
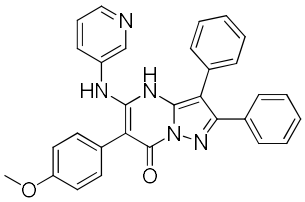
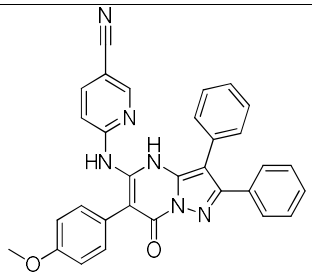
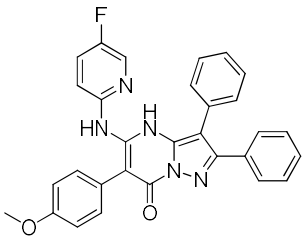
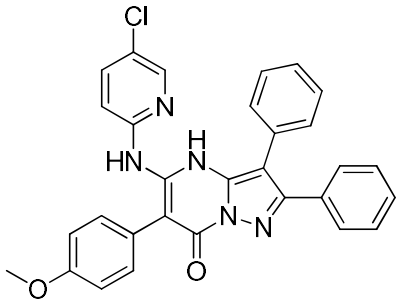
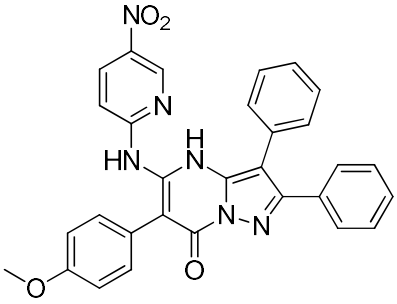
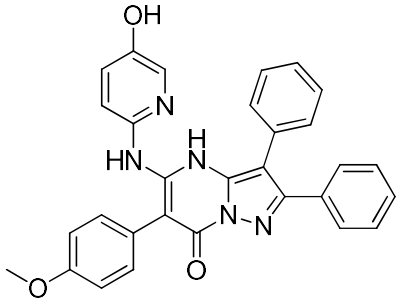
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	
333		334	

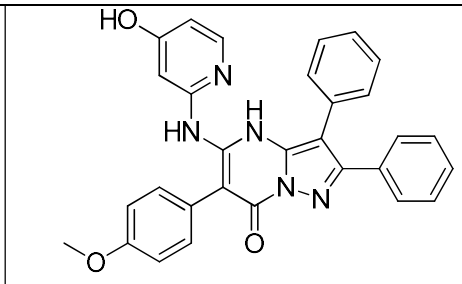
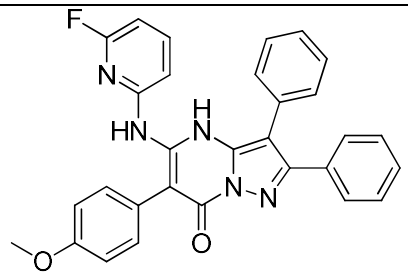
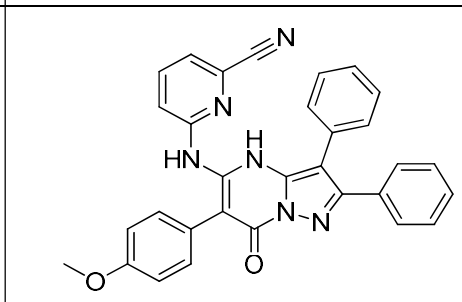
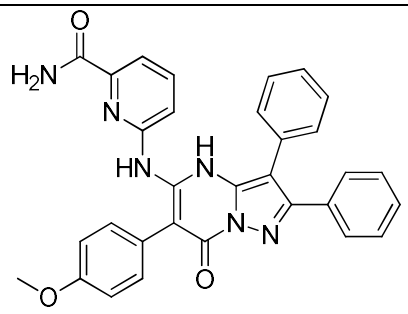
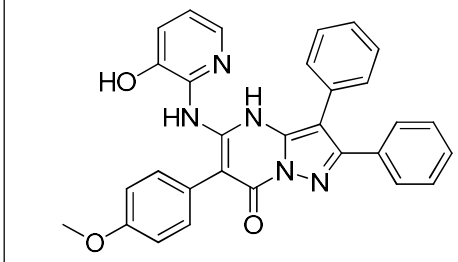
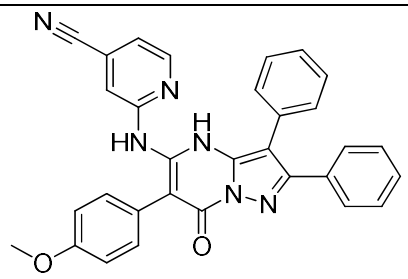
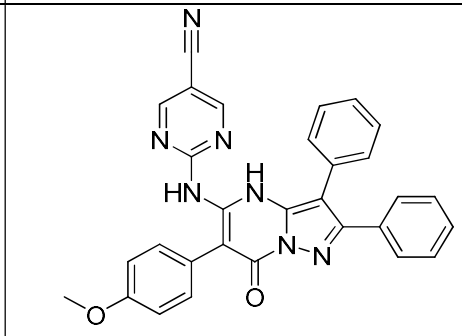
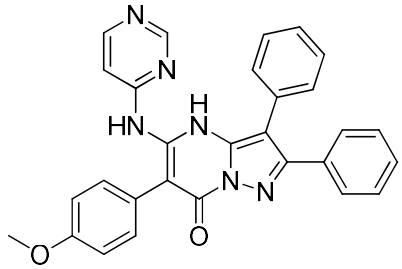
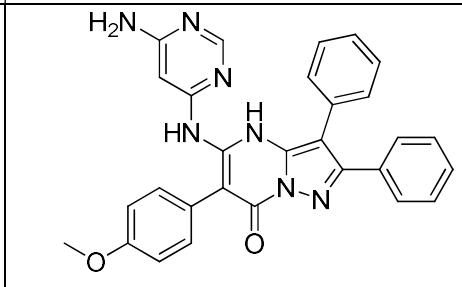
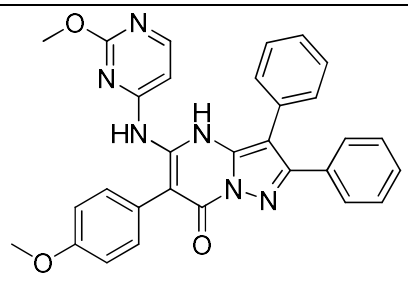
335		**336**	
337		**338**	
339		**340**	
		346	
347		**348**	

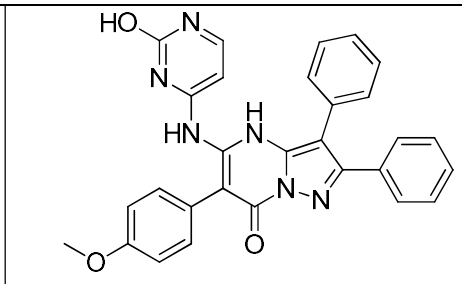
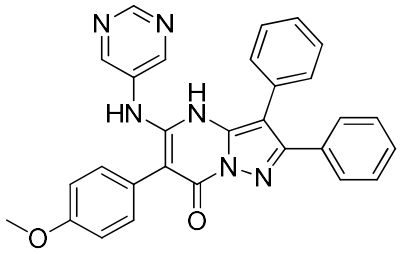
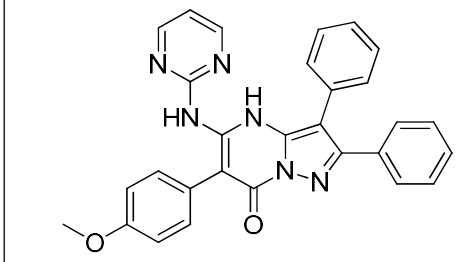
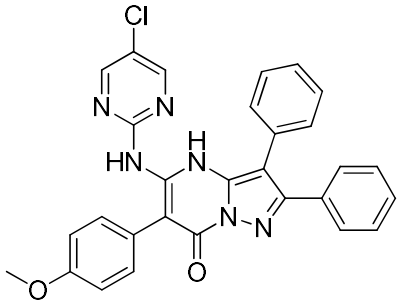
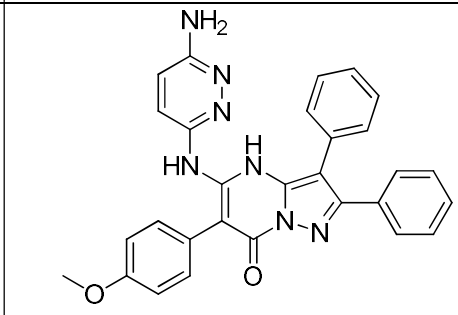
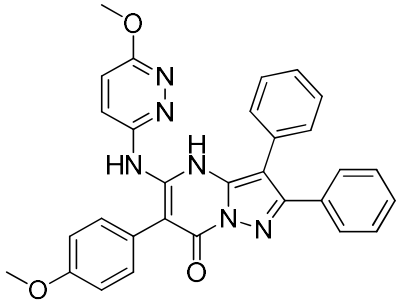
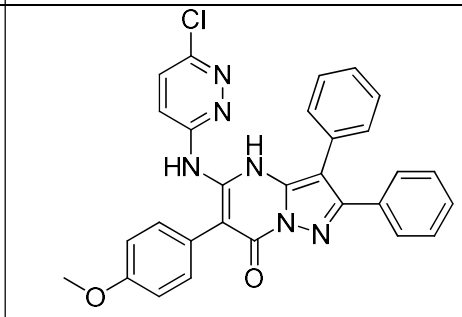
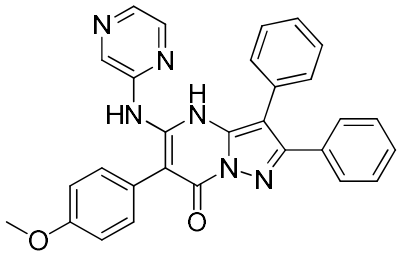
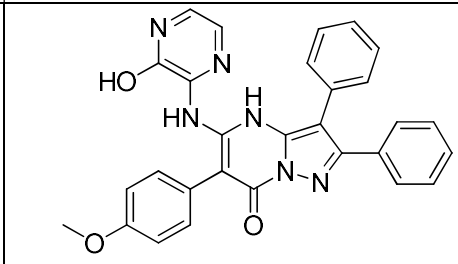
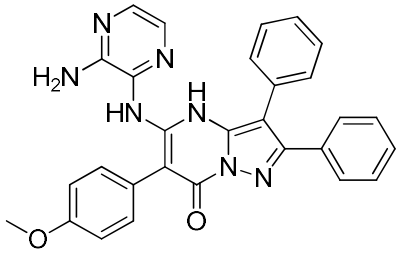
349		**350**	
351		**352**	
353		**354**	
355		**356**	
		358	

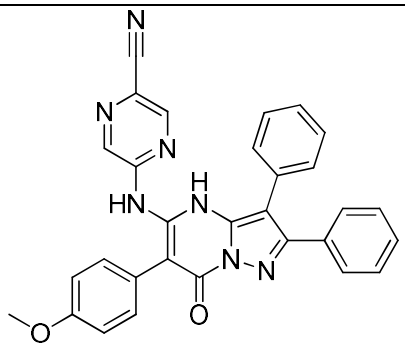
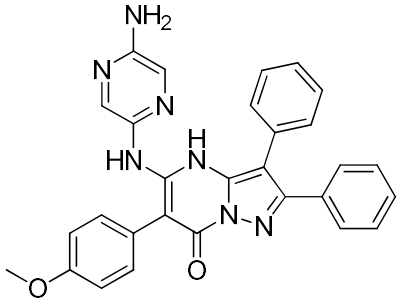
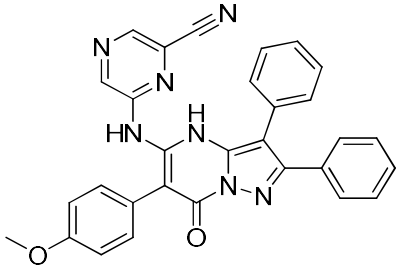
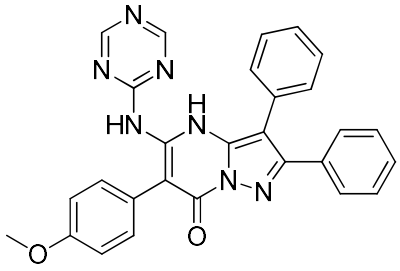
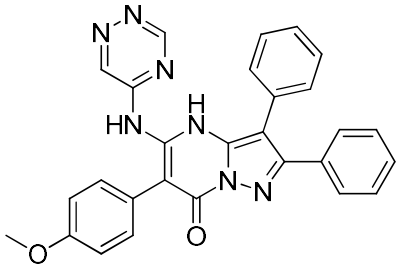
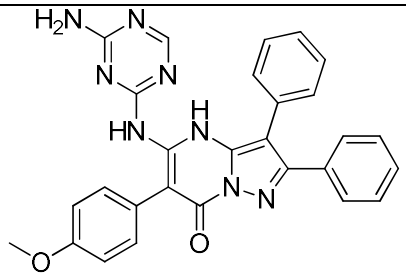
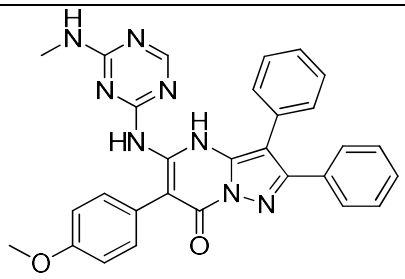
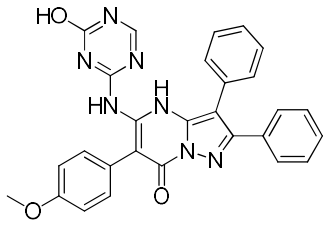
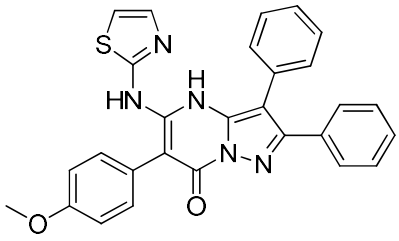
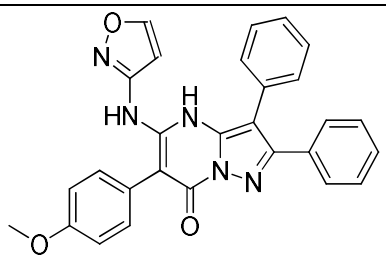
Algunos compuestos específicos de acuerdo con la Fórmula IB, o las sales farmacéuticamente aceptables de ellos, incluyen aquellos de la Tabla 2:

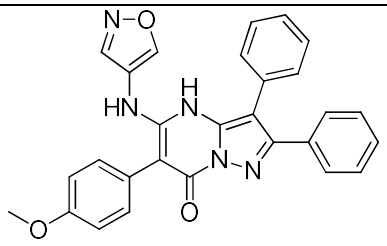
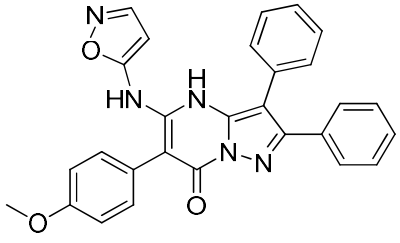
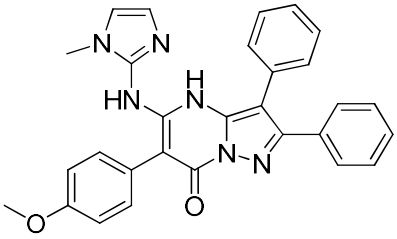
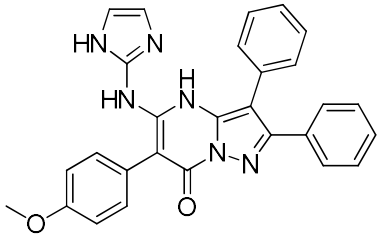
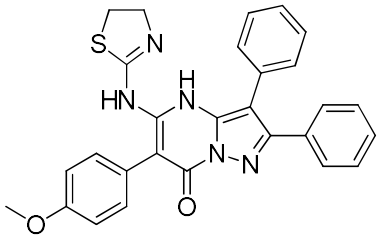
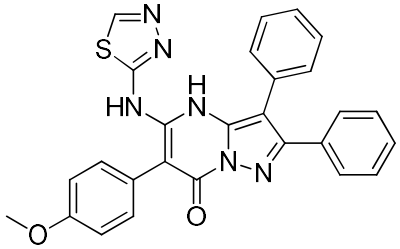
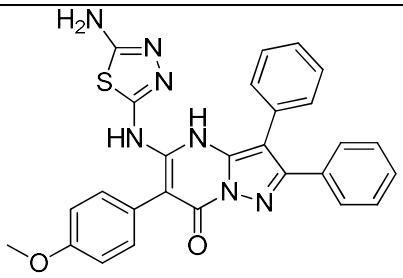
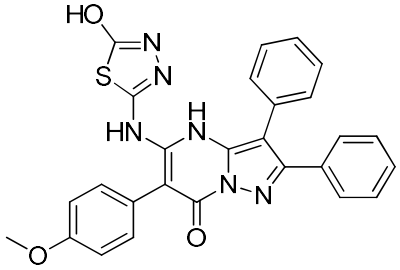
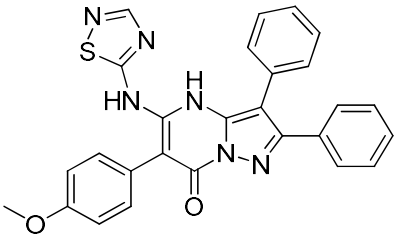
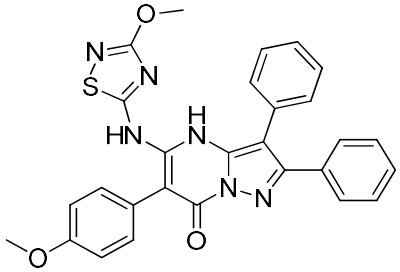
TABLA 2

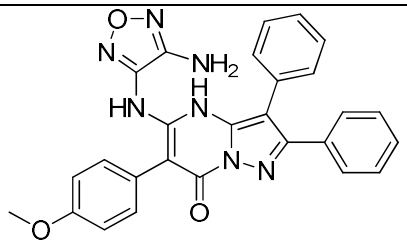
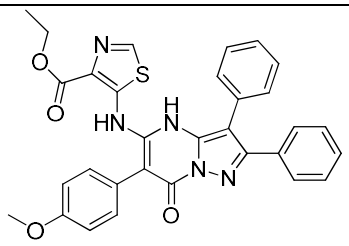
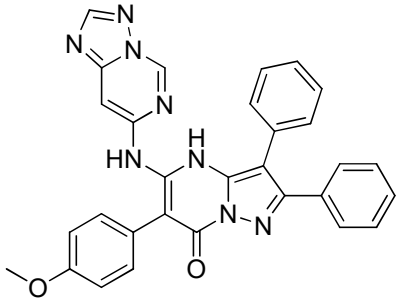
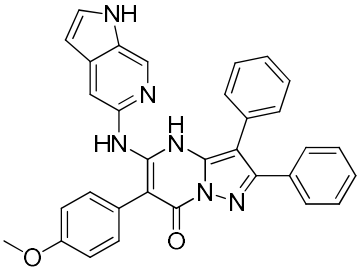
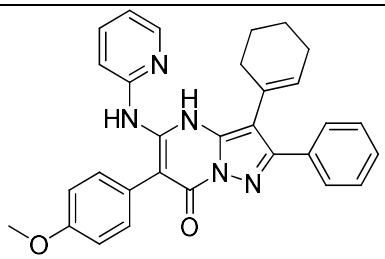
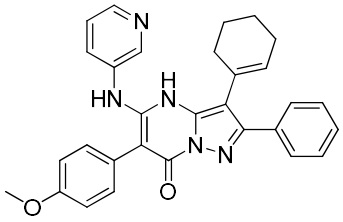
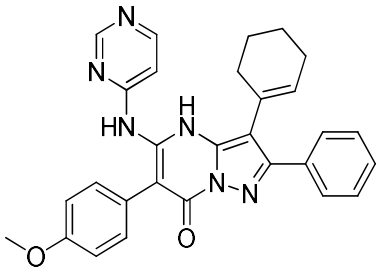
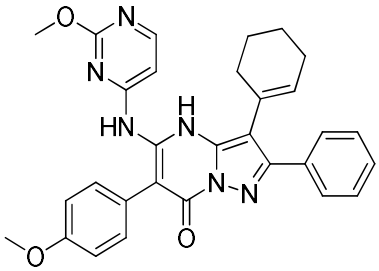
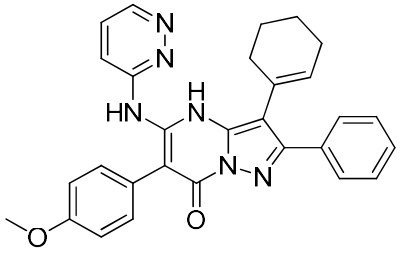
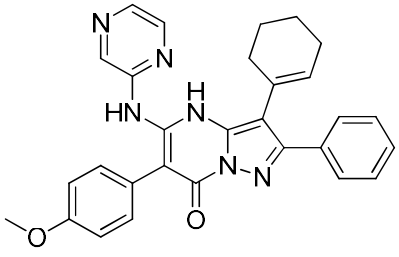
101		**102**	
103		**104**	
105		**106**	
107		**108**	

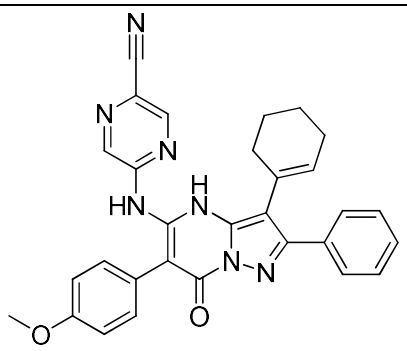
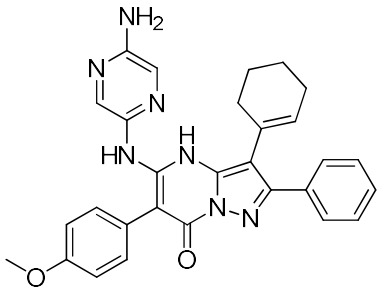
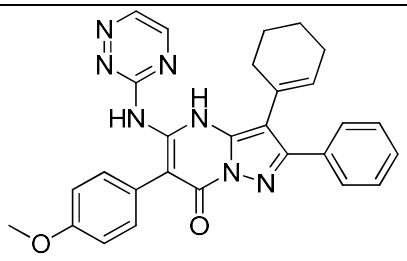
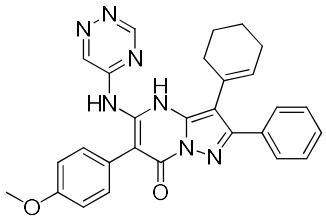
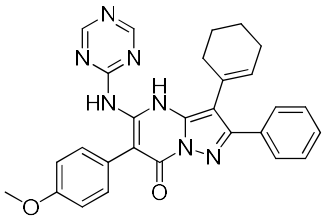
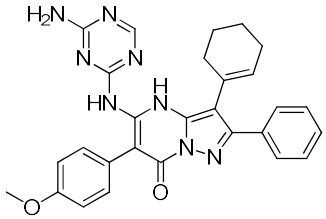
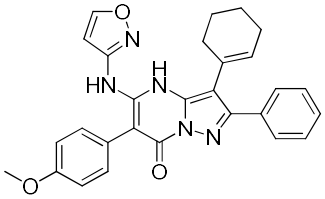
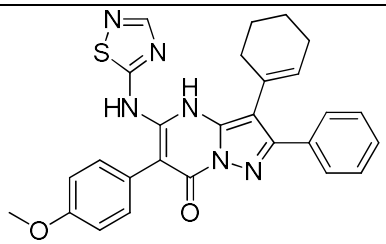
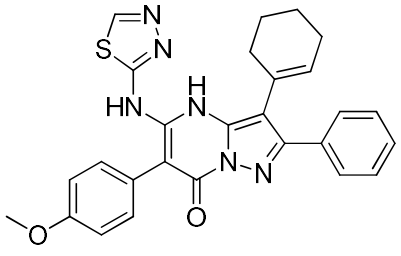
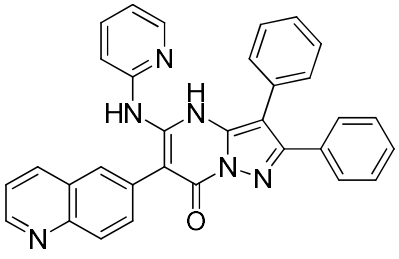
109		**110**	
111		**112**	
113		**114**	
115		**116**	
117		**118**	

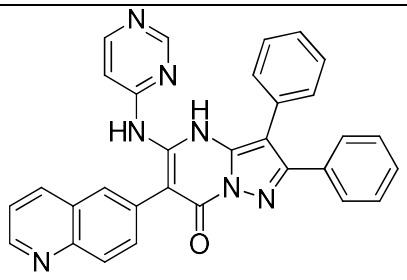
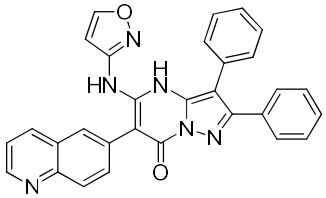
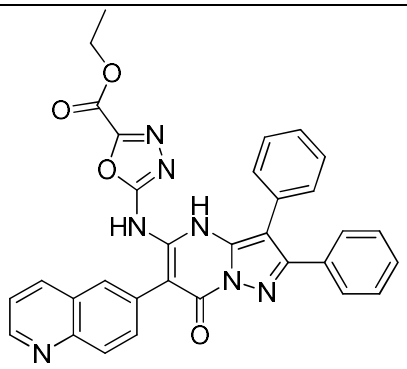
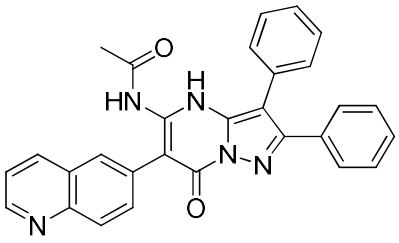
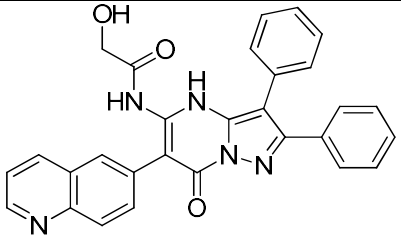
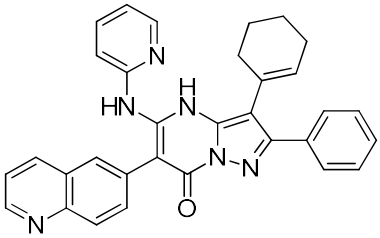
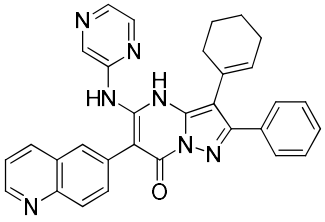
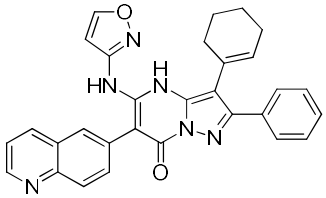
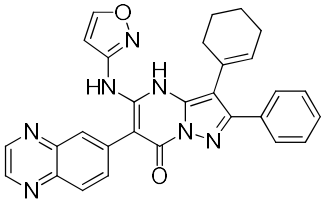
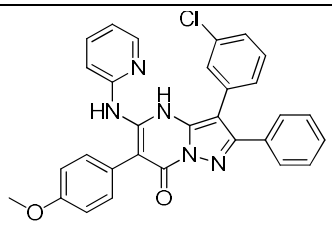
119		**120**	
121		**122**	
123		**124**	
125		**126**	
127		**128**	

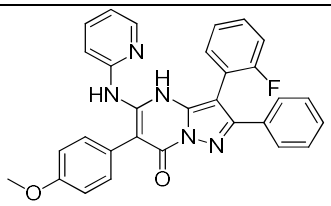
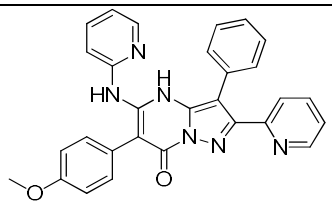
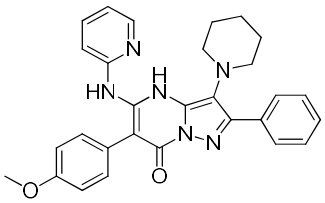
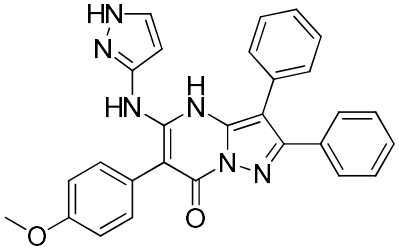
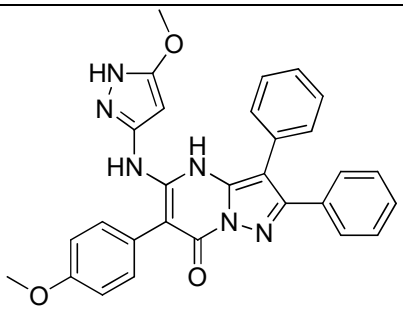
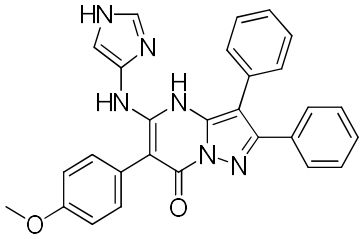
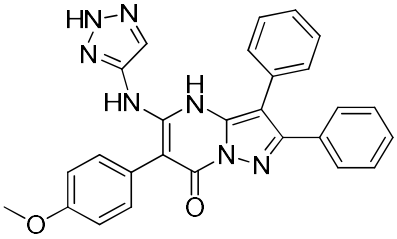
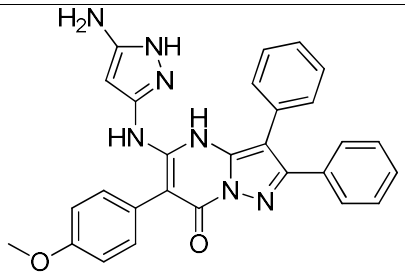
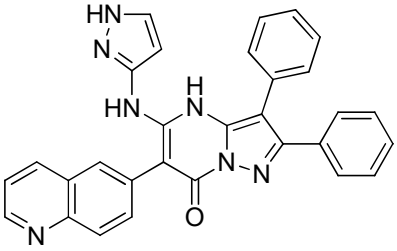
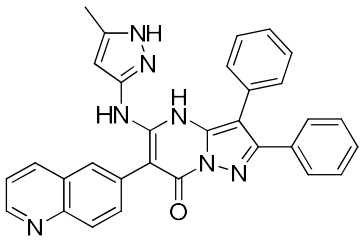
129		**130**	
131		**132**	
133		**134**	
135		**136**	
137		**138**	

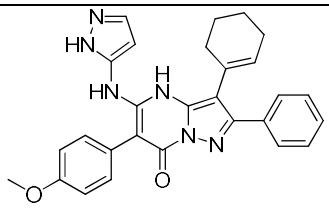
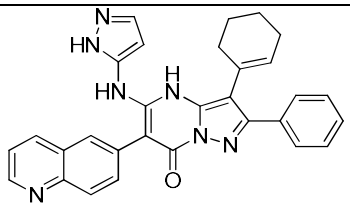
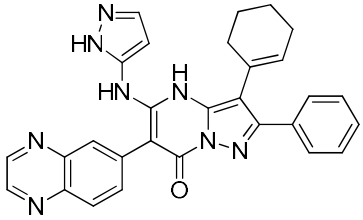
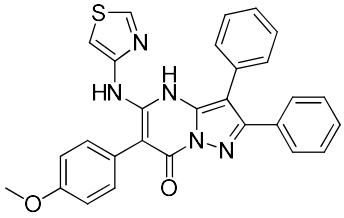
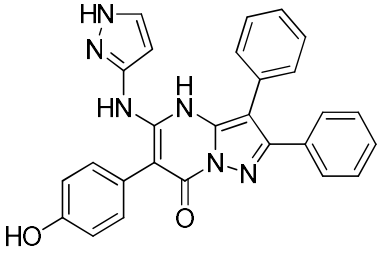
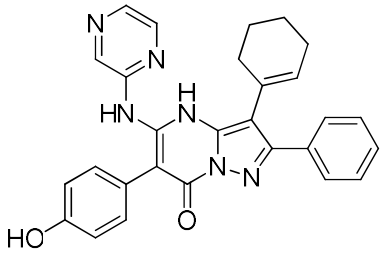
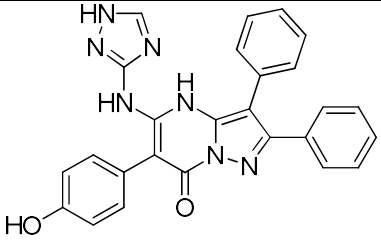
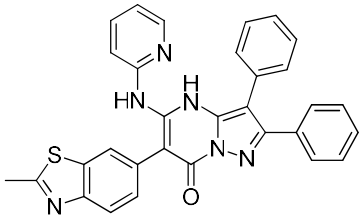
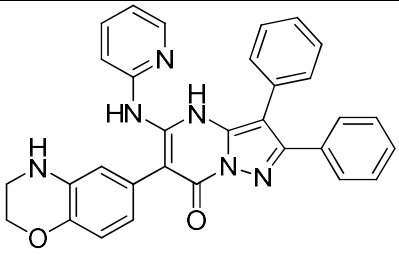
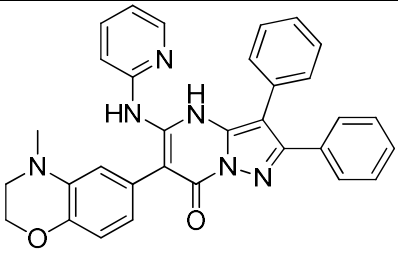
139		**140**	
141		**142**	
143		**144**	
145		**146**	
147		**148**	

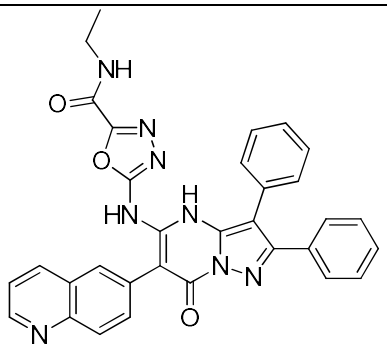
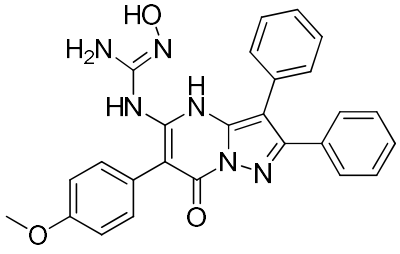
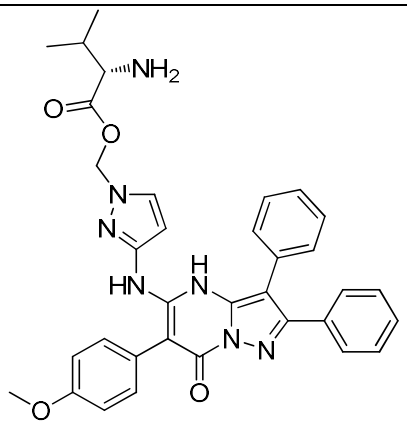
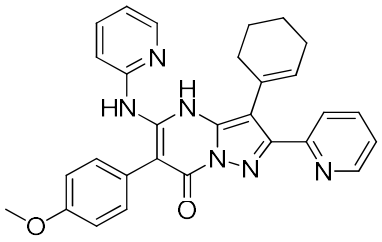
149		**150**	
151		**152**	
153		**154**	
155		**156**	
157		**158**	

159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

169		**170**	
171		**172**	
173		**174**	
175		**176**	
177		**178**	

179		**180**	
181		**182**	
183		**184**	
185		**186**	
187		**188**	

189		**190**	
191		**192**	
193		**194**	
195		**196**	
197		**198**	

199		**200**	
201		**203**	

La presente invención también comprende profármacos de los compuestos descritos anteriormente. Algunos profármacos adecuados, cuando corresponda, incluyen grupos protectores de amino y protectores de carboxi conocidos que se liberan, por ejemplo, se hidrolizan y producen el compuesto parental en condiciones fisiológicos. Una clase particular de los profármacos son compuestos en los cuales un átomo de nitrógeno de un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino está sustituido con un grupo hidroxi (OH), un grupo alquilcarbonilo (-CO-R’’’), un grupo alcoxicarbonilo (-CO-OR’’’), un grupo aciloxialquil-

alcoxicarbonilo (-CO-O-R’’’-O-CO-R’’’) donde R’’’’ es un grupo monovalente o divalente y como se define anteriormente o un grupo que tiene la fórmula -C(O)-O-CP1P2-haloalquilo, donde P1 y P2 son iguales o diferentes y son H, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, halo, alquilo inferior o arilo. En una realización particular, el átomo de nitrógeno es uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidino de los compuestos de la presente invención. Estos compuestos profármacos se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención descritos anteriormente con un compuesto acilo activado para enlazar un átomo de nitrógeno del compuesto de la presente invención al carbonilo del compuesto acilo activado. Algunos compuestos carbonilo activado adecuados contienen un grupo saliente bueno unido al carbono de carbonilo e incluyen haluros de acilo, acil aminas, sales de acil piridinio, alcóxidos de acilo, en particular fenóxidos de acilo, tales como p-nitrofenoxi acilo, dinitrofenoxi acilo, fluorofenoxi acilo y difluorofenoxi acilo. Las reacciones son generalmente exotérmicas y se llevan a cabo en solventes inertes a temperaturas reducidas tales como de -78 a 50°C. Las reacciones se llevan a cabo habitualmente también en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato o bicarbonato de potasio, o una base orgánica tal como una amina, que incluye piridina, trietilamina, etc. Una manera de preparar los profármacos se

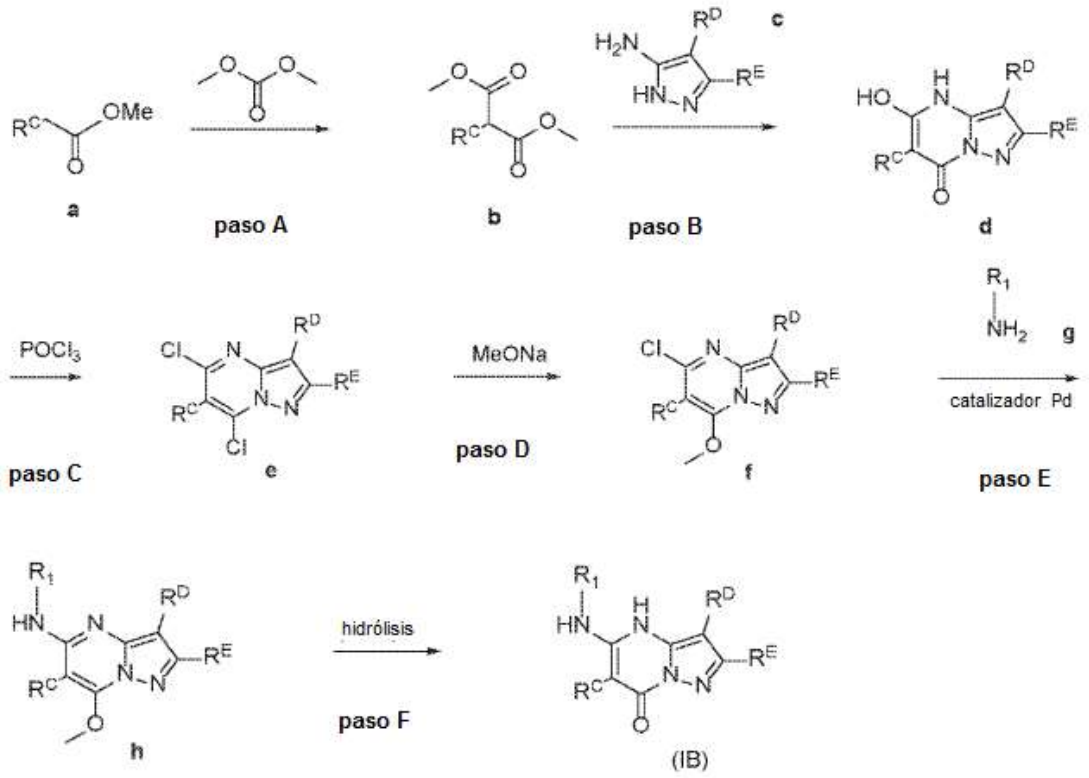
describe en WO 9846576, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas de resonancia diferentes y todas esas formas están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se preparan usando técnicas sintéticas orgánicas y reactivos normales a partir de materiales de partida comercialmente disponibles. Se apreciará que los procedimientos sintéticos empleados en la preparación de compuestos de la presente invención dependen de los sustituyentes particulares presentes en un compuesto y que se pueden necesitar diversos pasos de protección y desprotección que son normales en la síntesis orgánica, pero pueden no ilustrarse en los siguientes esquemas generales.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula IB se pueden preparar mediante el Esquema general 1.

Esquema 1

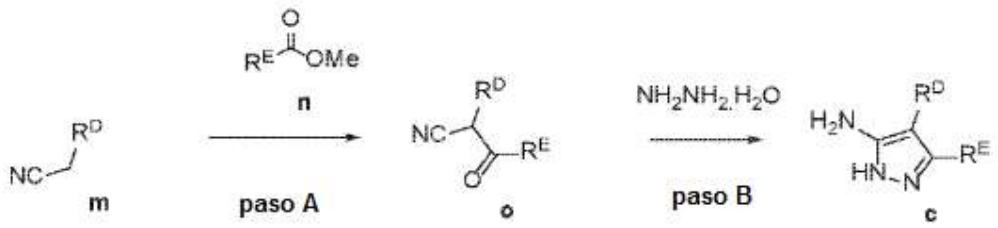


En el paso A del esquema 1, se hace reaccionar el material de partida a de acetato que incorpora R^C con carbonato de dimetilo en la presencia de una base resistente adecuada, tal como t-butóxido de potasio, lo cual proporciona el compuesto intermedio b de malonato de dimetilo, que se hace reaccionar en un solvente adecuado tal como xileno con el compuesto intermedio c, 1H-pirazol-5-amina sustituido con R^D y R^E, lo cual proporciona el compuesto intermedio d pirazolopirimidona sustituida con 5-hidroxi, que incorpora los anillos R^C, R^D y R^E. El grupo 5-hidroxi luego se convierte en el compuesto intermedio e cloro haciéndolo

reaccionar con cloruro de fosforilo que también convierte el grupo 7-ceto en un cloro. El grupo 7-cloro se convierte en un grupo metoxi en el paso D haciendo reaccionar el compuesto intermedio e con metóxido de sodio que da el compuesto intermedio f que luego se amina en la posición 5 del anillo de pirazolopirimidona en el paso E haciéndolo reaccionar con el compuesto intermedio g amina en la presencia de un catalizador de paladio que da el compuesto intermedio h. finalmente, el grupo 7-metoxi se hidroliza hacia una cetona en el paso F lo cual da el producto final de la fórmula (IB).

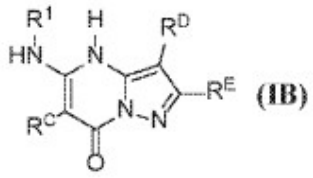
El compuesto intermedio c aminopirazol del esquema 1 se puede preparar usando técnicas sintéticas orgánicas normales a partir de materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles. El Esquema 2 ilustra un procedimiento general para preparar el compuesto intermedio.

Esquema 2

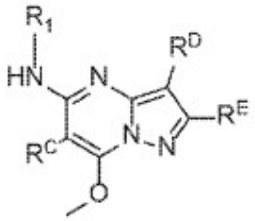


Se hace reaccionar al compuesto intermedio m acetonitrilo que incorpora R^D con el éster n que incorpora R^E con un catalizador de base apropiado tal como hexametildisilazida con lo cual se forma el compuesto intermedio o 3-oxo-propanonitrilo que contiene tanto R^D como R^E. Luego se hace reaccionar esto con hidrato de hidrazina y se forma el compuesto intermedio c 5-aminopirazol que se puede usar en el esquema 1 para preparar compuestos de la presente invención.

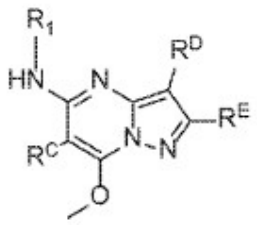
En un aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula IA o IB


(IB)

en donde R^C, R^D y R^E son lo definido en la presente, que comprende hidrolizar un compuesto de la fórmula h

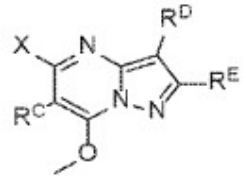

h

Se proporciona un compuesto para preparar un compuesto de la fórmula h



h

que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula f



f

en donde X es un halógeno, con una amina de la fórmula g

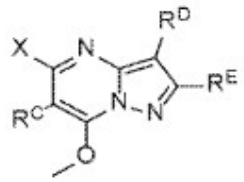


g

en donde R_1 es lo definido en la presente.

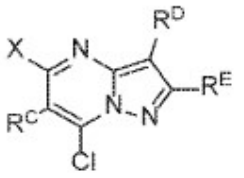
En una realización, X es Cl. En una realización, la reacción se cataliza con un complejo de paladio, tal como un complejo de paladio-Xantphos. Por ejemplo, la reacción se cataliza con el complejo de Pd(OAc)-Xantphos. En una realización, la reacción se realiza en un solvente de dioxano.

En otra realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula f



f

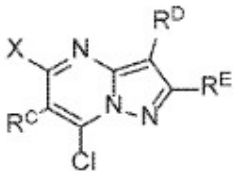
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula e



e

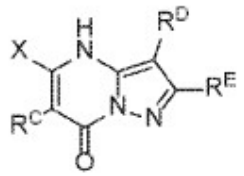
con metóxido de sodio. En una realización, la reacción se realiza en metanol.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula e



e

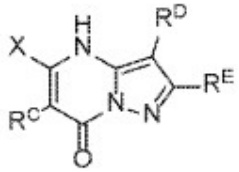
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula d



d

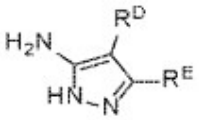
con cloruro de fosforilo. En una realización, la reacción se calienta.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula d



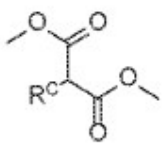
d

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula c



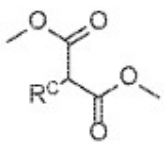
c

con un compuesto de la fórmula b



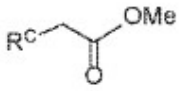
b

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula b



b

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula a



a

con carbonato de dimetilo.

Métodos de uso

La enzima MAT2A cataliza la síntesis de S-adenosil metionina (SAM) a partir de metionina y ATP en las células. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para inhibir en una célula la síntesis de SAM a partir de metionina y ATP que comprende introducir en la célula una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal de ellos. En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la fórmula IA o IB se pueden usar para identificar a otros compuestos que son inhibidores de MAT2A, por ejemplo, en un ensayo de competencia por la unión a MAT2A o por

la inhibición de la producción de SAM. La unión a MAT2A o la inhibición de la producción de SAM por un compuesto del ensayo que tiene un marcador detectable se puede medir con o sin la presencia de un compuesto no marcado de la presente invención.

Se ha demostrado que la sobreexpresión de la enzima MAT2A media determinados cánceres. Por consiguiente, en un aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un cáncer mediado por la sobreexpresión de MAT2A que comprende poner en contacto dicho cáncer con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la sobreexpresión de MAT2A en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En una realización, el cáncer es neuroblastoma, carcinoma de intestino tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal no polipósico hereditario, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma de tiroides medular, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma renal,

carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovarios, carcinoma de cuello de útero, carcinoma cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, carcinoma de mamas, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia de células T adultas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma pulmonar de células pequeñas, , mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma. En una realización, el cáncer es cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSLC), cáncer pulmonar de células bronquioloalveolares, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de

cuello de útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, Enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, cáncer de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), tumores de médula espinal, glioma del tallo cerebral, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwanomas, ependinomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenomas pituitarios, que incluyen versiones refractarias de cualquiera de los cánceres precedentes, o una combinación de uno o más de los cánceres precedentes.

La metiltioadenosina fosforilasa (MTAP) es una enzima que se halla en todos los tejidos normales que cataliza la conversión de metiltioadenosina (MTA) en adenosina y S-metiltioribosa-1-fosfato. La adenosina se salva para generar monofosfato de adenosina y el 5-metiltioribosa-1-fosfato se convierte en metionina y formato. Debido a esta vía de salvamento, la MTA puede servir como una fuente de purina alternativa cuando se

bloquea la síntesis de purina de novo, por ejemplo, con antimetabolitos, tales como L-alanosina. Muchas células malignas humanas y murinas carecen de actividad de MTAP. La falta de MTAP no solamente se halla en las células de cultivo de tejidos, sino que la falta también está presente en leucemias primarias, gliomas, melanomas, cánceres pancreáticos, cánceres pulmonares de células no pequeñas (NSLC), cánceres de vejiga, astrocitomas, osteosarcomas, cánceres de cabeza y cuello, condrosarcomas mixoides, cánceres de ovarios, cánceres endometriales, cánceres de mamas, sarcomas de tejidos blandos, linfomas no Hodgkin y mesoteliomas. K. Marjon et al, Cell Reports 15 (2016) 574-587, incorporado en la presente por referencia, ha informado que la proliferación de células de cáncer que son nulas para MTAP se inhibe destruyendo la expresión de MAT2A con shARN que se confirmó usando inhibidores de moléculas pequeñas de MAT2A tales como aquellos de la presente invención. Un cáncer nulo para MTAP es un cáncer en el cual el gen de MTAP se ha eliminado o perdido o desactivado de otro modo o un cáncer en el cual la proteína de MTAP tiene una función reducida o deteriorada.

Por consiguiente, en una realización de la presente invención se proporciona un método para tratar un cáncer nulo para MTAP en un sujeto en donde dicho cáncer se caracteriza por una reducción o ausencia de la expresión de MTAP o la ausencia del gen de MTAP

o la función reducida de la proteína de MTAP en comparación con los cánceres en donde el gen de MTAP está presente y funcionando plenamente, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En otra realización, se proporciona un método para tratar un cáncer nulo para MTAP en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es leucemia, glioma, melanoma, cáncer pancreático, pulmonar de células no pequeñas (NSLC), cáncer de vejiga, astrocitoma, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, condrosarcoma mixoide, cáncer de ovarios, cáncer endometrial, cáncer de mamas, cáncer de tejidos blandos, linfoma no Hodgkin o mesotelioma. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer pancreático. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer de vejiga, melanoma, cáncer cerebral, cáncer pulmonar, cáncer pancreático, cáncer de mamas, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de colon, linfoma de células B grandes difusas (DLBCL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) o linfoma de células del manto (MCL). En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer pancreático. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer gástrico. En una realización, el cáncer es cáncer de colon. En una realización,

el cáncer nulo para MTAP es cáncer de hígado. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es glioblastoma multiforme (GBM). En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer de vejiga. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer esofágico. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es cáncer de mamas. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es NSLCC. En una realización el cáncer nulo para MTAP es MCL. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es DLBCL. En una realización, el cáncer nulo para MTAP es ALL.

El análisis genómico de las líneas de células de MTAP reveló que las líneas de células que también incorporan una mutación de KRAS o una mutación de p53, fueron sensibles a la inhibición de MAT2A. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un cáncer en un sujeto en donde dicho cáncer se caracteriza por la reducción o la ausencia de la expresión de MTAP o la ausencia del gen de MTAP o la función reducida de la proteína de MTAP, dicho método comprende administrar al sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB, en donde dicho cáncer además se caracteriza por la presencia de KRAS mutante o de p53 mutante. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de un cáncer nulo para MTAP que tiene una KRAS mutante o un p53 en un sujeto, que

comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de él. En una realización, el cáncer es nulo para MTAP y KRAS mutante. En una realización, el cáncer es nulo para MTAP y p53 mutante. En una realización, el cáncer es nulo para MTAP, KRAS mutante y p53 mutante.

El término "KRAS mutante" o "mutación de KRAS" se refiere a la proteína KRAS que incorpora una mutación activadora que altera su función normal y el gen que codifica dicha proteína. Por ejemplo, una proteína KRAS mutante puede incorporar una sustitución de un solo aminoácido en la posición 12 o 13. En una realización particular, la KRAS mutante incorpora una sustitución de G12X o G13X, en donde X representa cualquier cambio de aminoácido en la posición indicada. En una realización particular, la sustitución es G12V, G12R, G12C o G13D. En otra realización, la sustitución es G13D. Por "p53 mutante" o "mutación de p53" se entiende la proteína p53 (o el gen que codifica dicha proteína) que incorpora una mutación que inhibe o elimina su función supresora de tumores. En una realización, dicha mutación de p53 es Y126_empalme, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V o R280K. En una realización, el cáncer precedente es un cáncer pulmonar de

células no pequeñas (NSLCC), cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de mamas, cáncer de colon o cáncer de ovarios.

La composición puede administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de la terapia de radiación o la quimioterapia citostática o antineoplásica. Los compuestos de quimioterapia citostática adecuados incluyen, en forma no taxativa (i) antimetabolitos, tales como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuiridina, gemcitabina, hidroxiureas o metotrexato; (ii) agentes de fragmentación del ADN, tales como bleomicina; (iii) agentes de reticulación de ADN, tales como clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida o mostaza de nitrógeno; (iv) agentes de intercambio tales como adriamicina (doxorrubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o toxina de difteria; (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecan, (vii) venenos de topoisomerasa II, tales como etopósido (VP-16) o tenipósido; (viii) agentes dirigidos a los microtúbulos, tales como colcemida, colchicina, paclitaxel, vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de quinasa tales como flavopiridol, estaurosporina, STI571 (CPG 57148B) o UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina); (x) agentes investigados varios tales

como tioplatino, PS-141, fenilbutirato, ET-18-OCH_3, o inhibidores de farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piceatannol, galato de epigalocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y sus derivados; (xi) hormonas tales como glucocorticoides o fenretinida; (xii) antagonistas de hormonas, tales como antagonistas de tamoxifeno, finasterida o LHRH. En una realización particular, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con un compuesto citostático seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, doxorrubicina, taxol, taxotere y mitomicina C. En una realización particular, el compuesto citostático es doxorrubicina.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos como una terapia inmuno oncológica o en combinación con una terapia inmuno oncológica. En una realización, el compuesto de la presente invención se administra antes, simultáneamente, o después de la administración de un inhibidor de puntos de control inmunitario. En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-1. En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-L1. En una realización, el inhibidor de puntos

de control es ipilimumab. En una realización, el inhibidor de puntos de control es pembrolizumab, nivolumab, o atezolizumab. Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos en combinación con la terapia de radiación. La frase "terapia de radiación" se refiere al uso de la radiación electromagnética o particulada en el tratamiento de la neoplasia. La terapia de radiación está basada en el principio de que la radiación de dosis altas suministrada a una superficie blanco deriva en la muerte de células reproductoras, en tejidos de tumores, así como normales. El régimen de dosificación de la radiación generalmente se define en términos de la dosis absorbida de la radiación (rad), el tiempo y el fraccionamiento y debe estar definida cuidadosamente por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente depende de diversas consideraciones, pero las dos consideraciones más importantes son la ubicación del tumor en relación con otras estructuras o regiones críticas del cuerpo y la medida en la cual se ha difundido el tumor.

Algunos ejemplos agentes radioterapéuticos se proporcionan, en forma no taxativa, en las terapias de radiación conocidas en el arte (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993). Algunos avances recientes en la terapia de

radiación incluyen la radiación de haz externo conformal tridimensional, la terapia de radiación modulada por intensidad (IMRT), la radiocirugía estereotáctica y la braquiterapia (terapia de radiación intersticial), esta última coloca la fuente de la radiación directamente en el tumor como "semillas" implantadas. Estas modalidades de tratamiento más nuevas suministran dosis mayores de radiación al tumor, lo cual explica su efectividad aumentada en comparación con la terapia de radiación de rayo externo normal. La radiación ionizante con radionúclidos emisores beta se considera la más útil para aplicaciones radioterapéuticas debido a la transferencia de energía lineal moderada (LET) de la partícula ionizante (electrón) y su rango intermedio (normalmente varios milímetros de tejido). Los rayos gamma suministran la dosificación a niveles más bajos a distancias mucho mayores. Las partículas alfa representan el otro extremo: suministran una dosificación de LET muy alta, pero tienen un rango muy limitado y, en consecuencia, deben estar en contacto íntimo con las células del tejido que se debe tratar. Además, los emisores alfa son generalmente metales pesados, lo cual limita la composición química posible y presenta riesgos indebidos de fuga de los radionúclidos desde la superficie que se debe tratar. Según el tumor que se debe tratar, todos los tipos de emisores son concebibles dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención

comprende tipos de radiación no ionizante como, por ejemplo, la radiación ultravioleta (UV) luz visible de alta energía, radiación de microondas (terapia de hipertermia), radiación infrarroja (IR) y láseres. En una realización particular de la presente invención, se aplica la radiación UV.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos de uso de los compuestos de la presente invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. Normalmente, los compuestos de la fórmula IA o IB usados en los métodos de la presente invención se formulan mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado y al nivel deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que son no tóxicos a los destinatarios a las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto y puede estar en el rango de 3 a 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada. En una realización, el compuesto inhibidor para su uso en la presente

es estéril. El compuesto normalmente se almacena como una composición sólida, aunque las formulaciones liofilizadas o las soluciones acuosas son aceptables.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la fórmula IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable de él y uno o más polímero(s) como parte de una dispersión sólida (por ejemplo, una dispersión sólida amorfa). En una realización, la dispersión sólida además comprende uno o más surfactantes. En una realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención es una dispersión secada por aspersión sólida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas de un compuesto de la presente invención en una matriz pueden proporcionar propiedades químicas y físicas mejoradas y se pueden preparar formando una solución o una fusión homogénea del compuesto de la presente invención y el material de la matriz y luego solidificando la mezcla mediante enfriamiento, o la eliminación del solvente. Dicha dispersión sólida puede presentar una biodisponibilidad mejorada cuando se administra por vía oral en relación con las composiciones que comprenden el compuesto no dispersado. Una dispersión se refiere a un sistema disperso en el cual una sustancia, la fase dispersada, se distribuye, en unidades discretas, en toda una

segunda sustancia (la fase o el excipiente continuo). El tamaño de la fase dispersada puede variar considerablemente (por ejemplo, partículas coloidales de dimensión nanométrica, hasta un tamaño de varios micrones). En general, las fases dispersadas pueden ser sólidos, líquidos, o gases. En el caso de una dispersión sólida, ambas fases dispersadas y continuas son sólidas. En las aplicaciones farmacéuticas, una dispersión sólida puede incluir un compuesto terapéuticamente activo cristalino (fase dispersada) en un polímero(s) amorfo (fase continua), o alternativamente, un compuesto terapéuticamente activo amorfo (fase dispersada) en un polímero amorfo (fase continua). Una dispersión sólida amorfa generalmente se refiere a una dispersión sólida de dos o más componentes, tal como un compuesto de la presente invención y un polímero (o una pluralidad de polímeros), pero que posiblemente contiene otros componentes tales como surfactantes u otros excipientes farmacéuticos, donde el compuesto de la presente invención está en la fase amorfa. En algunas realizaciones, una dispersión sólida amorfa incluye el polímero(s) (y opcionalmente un surfactante) que constituye la fase dispersada y el compuesto de la presente invención constituye la fase continua. En algunas realizaciones, una dispersión sólida amorfa incluye el polímero(s) (y opcionalmente un surfactante) que constituye la

fase continua y el compuesto de la presente invención constituye la fase dispersada.

Un ejemplo de una dispersión sólida es un co-precipitado o una co-fusión de un compuesto de la presente invención con uno o más polímeros. Un "co-precipitado" se produce después de disolver un compuesto de la presente invención y uno o más polímeros en un solvente o una mezcla de solventes y luego eliminando el solvente o la mezcla de solventes. En algunas ocasiones, dichos uno o más polímeros se pueden suspender en el solvente o en la mezcla de solventes. El solvente o la mezcla de solventes incluyen solventes orgánicos y fluidos supercríticos. El solvente o la mezcla de solventes también pueden contener un solvente no volátil. Una "co-fusión" se produce después de calentar un compuesto de la presente invención y uno o más polímeros hasta la fusión, opcionalmente en la presencia de un solvente o una mezcla de solventes, luego mezclando, eliminando por lo menos una parte del solvente si correspondiera y enfriando hasta la temperatura ambiente a una velocidad seleccionada. En algunos casos, las dispersiones sólidas se preparan agregando una solución de un compuesto terapéuticamente activo y polímeros sólidos y luego mezclando y eliminando el solvente o la mezcla de solventes. Para eliminar el solvente o la mezcla de solventes, se pueden aplicar el secado al vacío, el secado por aspersión, el secado de bandeja, la liofilización y otros procedimientos de

secado. La aplicación de cualquiera de estos métodos usando parámetros de procesamiento apropiados, de acuerdo con la presente invención, proporcionaría el compuesto terapéuticamente activo particular en un estado amorfo en el producto de dispersión sólida definitiva.

La composición de la presente invención se formula, se dosifica y se administra en una forma consistente con la buena práctica médica. Algunos factores que se deben considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular al cual se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos para los médicos. La "cantidad efectiva" del compuesto que se debe administrar está regida por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de MAT2A. Dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales, o el mamífero como un todo. En general, la cantidad farmacéuticamente efectiva inicial del compuesto de la presente invención que administra por vía parenteral por dosis está en el rango de 0,01-2000 mg/kg, por ejemplo, de 0,01 a 200 mg/kg, de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, donde el rango inicial típico del compuesto

usado es de 0,3 a 15 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitarias orales, tales como tabletas y cápsulas, pueden contener de 25 a 200 mg del compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, que incluye oral, tópico, transdérmico, parenteral, subcutáneo, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea. Un ejemplo de una forma de dosificación oral es una tableta que contiene 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1250 mg, 1500 mg, 1750 mg o 2000 mg del compuesto de la presente invención.

EJEMPLOS

La presente invención se comprenderá plenamente mediante la referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no se los deberá interpretar como taxativos del alcance de la presente invención. Los reactivos y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron como se los recibió.

Listado de abreviaturas y términos:

anhi.	Anhidro
ac.	acuoso
min	minuto(s)
mL	Mililitro
mmol	milimol(es)
mol	mol(es)
MS	Espectrometría de masa
NMR	Resonancia magnética nuclear
TLC	Cromatografía de capa delgada
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
RT(r.t.)	Temperatura ambiente

-Espectro

Espectro:

Hz	hertz
δ	Desplazamiento químico
J	Constante de acoplamiento
s	Singlete
d	Doblete
t	Triplete
q	cuarteto
m	Multiplete

br	Ancho
qd	cuarteto de *dobletes*
dquin	doblete de quintetos
dd	*doblete* de *dobletes*
dt	*doblete de* tripletes

Solventes y Reactivos:

$CHCl_3$	Cloroformo
DCM	Diclorometano
DMF	dimetilformamida
Et_2O	Éter dietílico
EtOH	Alcohol etílico
EtOAc	Acetato de etilo
EA	Acetato de etilo
MeOH	Alcohol metílico
MeCN	Acetonitrilo
PE	Éter de petróleo
THF	tetrahidrofurano
AcOH	Ácido acético
HCl	Ácido clorhídrico
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
NH_4Cl	Cloruro de amonio
KOH	Hidróxido de potasio
NaOH	Hidróxido de sodio

K_2CO_3	Carbonato de potasio
Na_2CO_3	Carbonato de sodio
TFA	Ácido trifluoroacético
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
LiHMDS	litio hexametildisililamida
NaHMDS	sodio hexametildisililamida
LAH	Hidruro de litio y aluminio
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
LDA	litio diisopropilamida
Et_3N	trietilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
NH_4OH	Hidróxido de amonio
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio
Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo

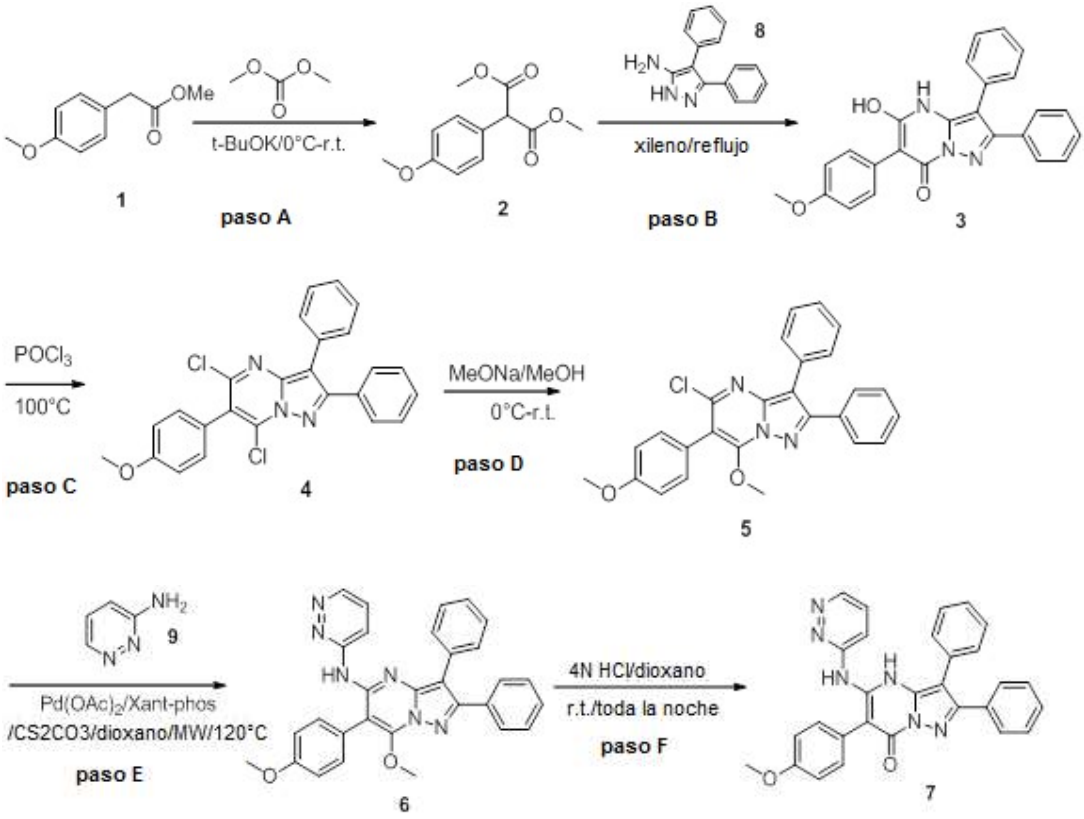
Ejemplo 1: Síntesis de Compuestos

Notas Experimentales Generales

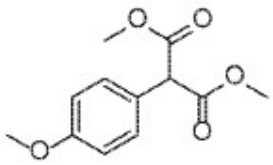
En los siguientes ejemplos, los reactivos (compuestos químicos) se compraron a fuentes comerciales (tales como Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se usaron sin nueva purificación. La cromatografía rápida se realizó sobre un Ez Purifier III usando una columna con partículas de gel de sílice de 200-300 mesh. Las placas de cromatografía de capa delgada analítica y preparativa (TLC) fueron HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtuvieron sobre un Brucker AMX-400 NMR (Brucker, Suiza). Los desplazamientos químicos se informaron en partes por millón (ppm, δ) campo abajo desde tetrametilsilano. Los espectros de masa se dieron con ionización electrospray (ESI) desde un Espectrómetro de Masa Waters LCT TOF (Waters, Estados Unidos de América). Los cromatógrafos de HPLC se registraron en una Cromatografía Líquida Agilent 1200 (Agilent, Estados Unidos de América, columna: Ultimate de 4,6 mm x 50 mm, 5 μm, fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua; fase móvil B: acetonitrilo). Las

reacciones de microondas se realizaron sobre un Sintetizador de Microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

Compuesto 101: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridazin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



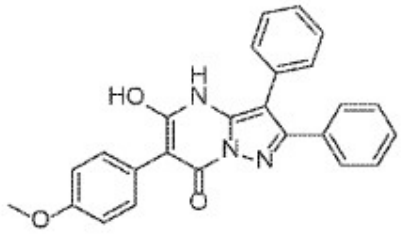
Paso A: 2-(4-metoxifenil)malonato de dimetilo



A carbonato de dimetilo (3,2 L) se agregó lentamente t-BuOK (500 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (400 g) gota a gota durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se apagó con agua (1,5 L), luego se extrajo con EA (1L * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con PE/EA (20/1 – 5/1) y se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (400 g).

^{1}H NMR (CLOROFORMO-d): δ 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 6H).

Paso B: 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

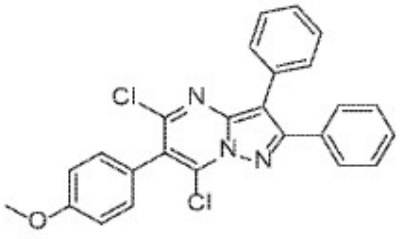


La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina 8 (470 g, 2 mol) y el dimetil-2-(4-metoxifenil)-malonato 2 (571 g, 2,4 mol, 1,2 equivalente) en xileno (5 L) se sometió a reflujo durante 18

horas. El precipitado blanco se filtró y se lavó con DCM (5 L) y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (610 g) que se usó en el paso siguiente sin nueva purificación.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 11,57 (br. s, 1H), 7,26 – 7,49 (m, 12H), 6,90 – 6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H). LC-MS: m/z 410,2 $(M+H)^+$.

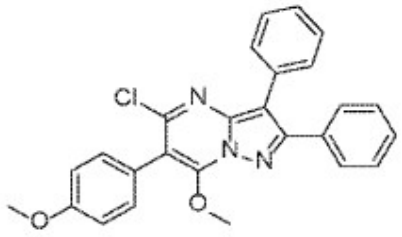
Paso C: 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



La 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7(4H,6H)-dioxano (300 g, 0,73 mol) y oxicloruro de fósforo (1200 mL, 12,90 mol) se agregaron en un frasco de 2 L. La mezcla de la reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. La TLC indicó que la reacción había terminado. El solvente y el elemento volátil se eliminaron en vacío y el residuo se disolvió en DCM (500 mL). La mezcla se agregó gota a gota al MeOH (2500 mL) a 0°C. Se formó una suspensión amarilla durante el transcurso del agregado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó en vacío y dio el producto deseado como un sólido amarillo (290g) que se usó en el paso siguiente sin nueva purificación. LC-MS: m/z 446,1, 448,1 $(M+H)^+$.

Paso D: 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-dimfenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

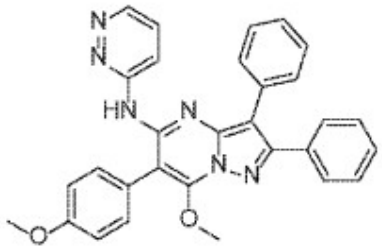


La 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a] pirimidina 4 (1,78 kg, 4 moles) y DCM (20 L) se agregaron al reactor de 30 L. La mezcla se enfrió hasta -10°C. El metóxido de sodio (1,48 L, 8 moles, 30% en MeOH) se agregó gota a gota de manera tal que la temperatura interna se mantenga por debajo de 0°C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC indicó que la reacción terminó. Se agregó el agua helada (10 L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con DCM (5L * 1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (15 L) y se agregó el MeOH (60 L).

El líquido turbio se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó en vacío y dio el compuesto intermedio del título 5 como un sólido amarillo (1,35 kg).

^{1}H NMR (CLOROFORMO-d): δ 7,66 – 7,73 (m, 2H), 7,53 – 7,61 (m, 2H), 7,30 – 7,46 (m, 8H), 7,00 – 7,09 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: m/z 442,1 $(M+H)^+$.

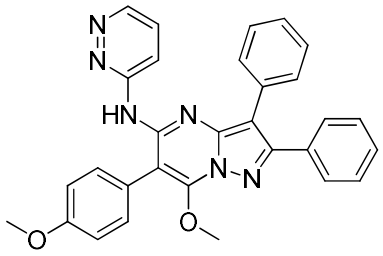
Paso E: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(piridazin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



Un compuesto intermedio de suspensión 5, 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (600 mg, 1,36 mmol), 3-aminopiridazina (258 mg, 2,72 mmol, 2 equivalentes), $Pd(OAc)_2$ (61 mg, 0,27 mmol, 0,2 equivalente), Xantphos (197 mg, 0,34 mmol, 0,25 equivalente) y Cs_2CO_3 (890 mg, 2,72 mmol, 2,0 equivalente) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 120°C a través de la irradiación de microondas durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se

concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida y se obtuvo el producto deseado 6 como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 501,0 $(M+H)^+$.

Paso F: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridazin-1-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



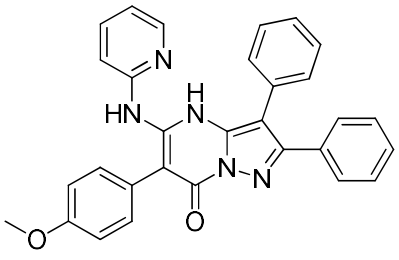
Una solución del compuesto intermedio 6 (360 mg, 0,72 mmol) en 4M HCl en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente y el elemento volátil se eliminaron en vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con $NaHCO_3$ saturado acuoso. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en vacío y se obtuvo el producto deseado 7.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 15,25 (br. s., 1H), 9,21 (br. s., 1H), 8,86 (br. s., 1H), 7,63 (br. s., 2H), 7,44 – 7,58 (m, 4H), 7,28 – 7,44 (m, 8H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 486,9 $(M+H)^+$.

[0001] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 15,25 (br. s., 1H), 9,21 (br. s., 1H), 8,86 (br. s., 1H), 7,63 (br. s., 2H), 7,44 – 7,58 (m, 4H), 7,28 – 7,44 (m, 8H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 486,9 $(M+H)^+$.

[0002] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 101, etapa E y F, a partir del intermediario 5. La Etapa E se llevó a cabo usando la amina apropiada 9, base (Cs_2CO_3, K_2CO_3, Na_2CO_3 y etc.) y catalizador/ligando bajo microondas o calentamiento térmico, en 1,4-dioxano, a menos que se observe otra cosa. La Etapa F se llevó a cabo usando 5 mL de HCl 4 M en dioxano a menos que se observe otra cosa. Las purificaciones se llevaron a cabo usando los métodos empleados en el Ejemplo 101, a menos que se observe otra cosa.

[0003] **Compuesto 102:** 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



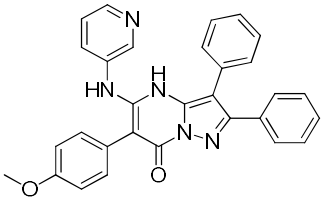
[0004] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol), piridin-2-amina (213 mg, 2,26 mmol), $Pd(OAc)_2$

(50 mg, 0,23 mmol), Xantphos (165 mg, 0,28 mmol) y Na_2CO_3 (240 mg, 2,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 4 h bajo N_2. LC-MS: m/z 500,0 $(M+H)^+$.

[0005] Etapa F: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (300 mg, 0,6 mmol) se disolvió en HCl/1,4-dioxano (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3*1 mL) para dar un sólido amarillo. El sólido luego se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 3 mL). Después de añadir 3 mL de NH_3-MeOH, la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar el compuesto del título.

^{1}H RMN (ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO-d): δ 8,05 – 8,15 (m, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 – 7,56 (m, 6H), 7,36 – 7,46 (m, 4H), 7,25 – 7,34 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H). LC-MS: m/z 486,2 $(M+H)^+$.

[0006] Compuesto 103: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

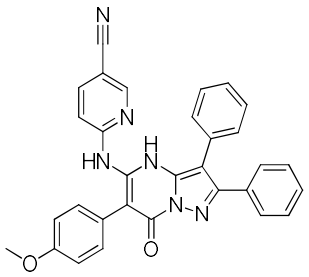


[0007] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol), piridin-3-amina (117 mg, 1,24 mmol), $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 0,113 mmol), Xantphos (131 mg, 0,226 mmol), Cs_2CO_3 (737 mg, 2,26 mmol) en dioxano (20 mL) bajo calentamiento hasta 110 °C durante 4 h bajo N_2. LC-MS: m/z 500,2 $(M+H)^+$.

[0008] Etapa F: A una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (150 mg, 0,309 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió solución 4 N de HCl en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió en solución saturada de NaHCO3 para dar el producto deseado 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0009] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,48 (br. s., 1H), 8,30 (br. s., 1H), 8,10 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,46 (br. s., 3H), 7,14 – 7,41 (m, 11H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,76(s, 3H). LC-MS: m/z 486,2 $(M+H)^+$.

[0010] Compuesto 104: 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)nicotinonitrilo



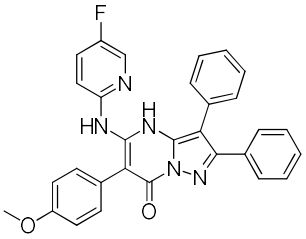
[0011] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (300 mg, 0,68 mmol), 6-aminonicotinonitrilo (161,7 mg, 1,36 mmol), diacetato de paladio (30,5 mg, 0,14 mmol), Xantphos (117,8 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (553,0 mg, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento hasta 110 °C durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 525,2 $(M+H)^+$.

[0012] Etapa F: La solución de 6-((7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)nicotinonitrilo (40 mg, 0,07 mmol) en solución de HCl (1,0 M en 1,4-dioxano, 6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró y NH_4OH (5 mL) se añadió para obtener 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)nicotinonitrilo.

[0013] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 14,21 (br. s., 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz,

1H), 7,50 – 7,62 (m, 4H), 7,36 – 7,45 (m, 6H), 7,29 – 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC–MS: m/z 511,3 $(M+H)^+$.

[0014] **Compuesto 105:** 5–((5–fluoropiridin–2–il)amino)–6–(4–metoxifenil)–2,3–difenilpirazolo[1,5–a]pirimidin–7(4H)–ona



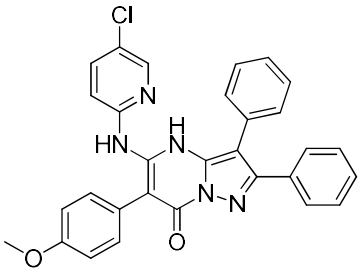
[0015] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (220 mg, 0,5 mmol), 5–fluoropiridin–2–amina (112 mg, 1,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (56 mg, 0,25 mmol), Xantphos (173 mg, 0,3 mmol), Cs_2CO_3 (117 mg, 1,1 mmol) en dioxano (20 mL) bajo calentamiento hasta 100 °C durante 4 h bajo N_2. LC–MS: m/z 518,2 (M+H)+.

[0016] Etapa F: A una solución de N–(5–fluoropiridin–2–il)–7–metoxi–6–(4–metoxifenil)–2,3–difenilpirazolo[1,5–a]pirimidin–5–amina (50 mg, 0,10 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió solución 4 N de HCl en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió en solución saturada de NaHCO3 para dar el producto deseado 5–((5–

fluoropiridin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0017] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 14,87 (br. s., 1H), 9,08 (s, 1H), 7,94 - 8,07 (m, 1H), 7,71 - 7,88 (m, 1H), 7,50 - 7,64 (m, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 6H), 7,29 - 7,35 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 - 7,10 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 3,83(s, 3H). LC-MS: m/z 503,9 $(M+H)^+$.

[0018] **Compuesto 106:** 5-((5-cloropiridin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



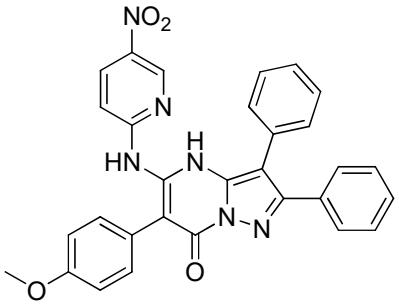
[0019] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,45 mmol), 5-cloropiridin-2-amina (135 mg, 0,9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (51 mg, 0,23 mmol), Xantphos (156 mg, 0,27 mmol) y Na_2CO_3 (105 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 16 h bajo N_2. LC-MS: m/z 533,9, 535,9 $(M+H)^+$.

[0020] Etapa F: N-(5-cloropiridin-2-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (80 mg, 0,15 mmol) se disolvió en HCl-1,4-dioxano (5 mL).

La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3 mL) para dar un sólido amarillo. El sólido luego se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 2 mL). Después de 1 mL de NH_3–MeOH se añadió, la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar el compuesto del título **7**.

[0021] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 14,72 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,66 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 9H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC–MS: m/z 519,9, 521,9 $(M+H)^+$.

[0022] **Compuesto 107:** 6-(4-metoxifenil)-5-((5-nitropiridin-2-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[0023] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol) y 5-nitropiridin-2-amina (472 mg, 3,39 mmol, 3 eq) y $Pd(OAc)_2$ (51 mg, 0,23 mmol, 0,2 eq), Xantphos (262 mg, 0,45 mmol, 0,4 eq) y Na_2CO_3 (360 mg, 3,394 mmol, 3 eq)

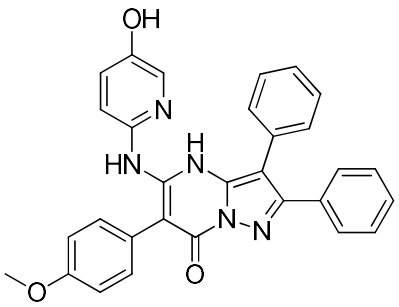
en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó hasta 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2.

[0024] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,55 – 8,66 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,58 – 7,65 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 9H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). LC-MS: m/z 545,2 $(M+H)^+$.

[0025] Etapa F: Una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-(5-nitropiridin-2-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,092 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en amina 7 N en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 6-(4-metoxifenil)-5-((5-nitropiridin-2-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0026] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 13,95 (br. s., 1 H), 9,82 – 9,91 (m, 1 H), 8,85 (br. s., 1 H), 8,45 (br. s., 1 H), 7,54 (dd, J=6,18, 2,96 Hz, 4 H), 7,37 – 7,45 (m, 5 H), 7,33 (m, J=8,86 Hz, 2 H), 7,02 (m, J=8,60 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H). LC-MS: m/z 531,0 $(M+H)^+$.

[0027] **Compuesto 108:** 5-(5-hidroxipiridin-2-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



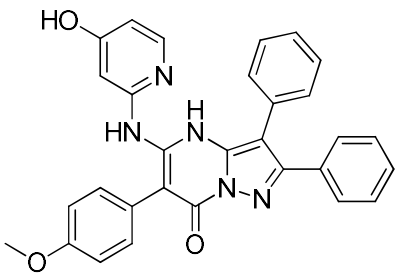
[0028] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (160 mg, 0,362 mmol), 5-(*ter*-butildimetilsililoxi)piridin-2-amina (162 mg, 0,724 mmol), acetato de paladio (II) (16 mg, 0,0724 mmol), Xantphos (84 mg, 0,145 mmol) y carbonato de sodio (77 mg, 0,724 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a reflujo durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 630,3 $(M+H)^+$.

[0029] Etapa F: Una mezcla de *N*-(5-(ter-butildimetil -sililoxi)piridin-2-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (80 mg, 0,127 mmol) y solución de HCl (4 N en dioxano, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, HCl conc. (0,5 mL) se añadió en la mezcla. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla se neutralizó con solución de amoníaco (7 N en metanol) hasta pH 7 para obtener 5-(5-hidroxipiridin-2-ilamino)-6-(4-

metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona en forma de un sólido blanco.

[0030] ^{1}H RMN (TFA-d): δ 7,71-7,80 (m, 1 H), 7,57 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H), 7,44-7,54 (m, 7 H) 7,30-7,43 (m, 4 H), 7,18 (d, *J*=9,46 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H). LC-MS: m/z 502. 4 $(M+H)^+$.

[0031] **Compuesto 109:** 5-((4-hidroxipiridin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



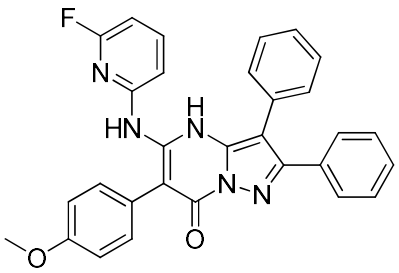
[0032] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (80 mg, 0,18 mmol) y 2-aminopiridin-4-ol (30 mg, 0,27 mmol, 1,5 eq) y $Pd(OAc)_2$ (6,1 mg, 0,03 mmol, 0,15 eq), Xantphos (15,7 mg, 0,03 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (120 mg, 0,36 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) a 110 °C durante 1 h bajo radiación de microondas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 516,0 $(M+H)^+$.

[0033] Etapa F: Una solución de 2-((7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)piridin-4-ol (40 mg, 0,08 mmol) en HCl 4 M en 1,4-

dioxano (10 mL) se agitó a 30 °C durante 2 horas para obtener el compuesto del título.

[0034] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 6H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,11 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). LC-MS: m/z 502,0 $(M+H)^+$.

[0035] **Compuesto 110:** 5-((6-fluoropiridin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



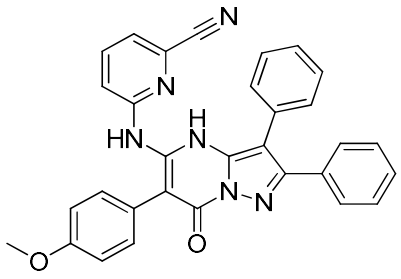
[0036] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,45 mmol), 6-fluoropiridin-2-amina (101 mg, 0,9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol), Xantphos (65 mg, 0,11 mmol) y Cs_2CO_3 (293 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 16 h bajo N_2. LC-MS: m/z 518,1 $(M+H)^+$.

[0037] Etapa F: N-(6-fluoropiridin-2-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (120 mg, 0,23 mmol) se disolvió en HCl-1,4-dioxano (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la

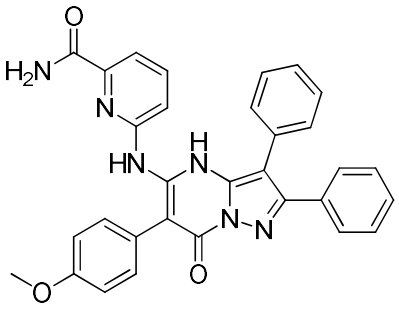
noche. El precipitado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3 mL) para dar un sólido amarillo. El sólido luego se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 2 mL). Después de 1 mL de NH_3-MeOH se añadió, la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar el compuesto del título **7**.

[0038] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,33 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,86 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,34 – 7,48 (m, 8H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz,2H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 503,9 $(M+H)^+$.

[0039] Compuesto 111: 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinonitrilo



[0040] **Compuesto 112** 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinamida



[0041] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (800 mg, 1,8 mmol) y 6-aminopicolinonitrilo (281 mg, 2,36 mmol, 1,3 eq) y $Pd(OAc)_2$ (61,2 mg, 0,27 mmol, 0,15 eq), Xantphos (157,4 mg, 0,27 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,63 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) a 110℃ durante 1 h bajo irradiación de microondas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 524,9 $(M+H)^+$.

[0042] Etapa F: Una solución de 6-((7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinonitrilo (220 mg, 0,42 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas para obtener los compuestos del título 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinonitrilo y 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinamida.

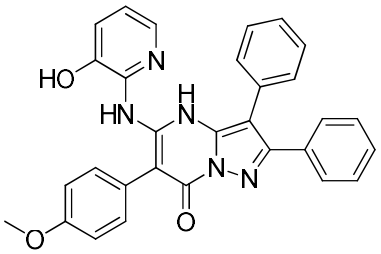
[0043] 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinonitrilo

[0044] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 7H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 510,9 $(M+H)^+$.

[0045] 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)picolinamida

[0046] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,42 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 4H), 7,37 (m, 10H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). LC-MS: m/z 529,0 $(M+H)^+$.

[0047] **Compuesto 113:** 5-(3-hidroxipiridin-2-ilamino)-6-(4-metoxi-fenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

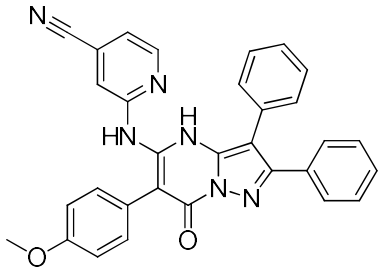


[0048] Una suspensión de Intermediario 5 (200 mg, 0,452 mmol), 3-(*ter*-butil-dimetilsililoxi)piridin-2-amina (202 mg, 0,904 mmol), acetato de paladio (II) (31 mg, 0,136

mmol), Xantphos (157 mg, 0,272 mmol) y carbonato de sodio (96 mg, 0,904 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 5-(3-hidroxipiridin-2-ilamino)-6-(4-metoxi-fenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0049] ^{1}H RMN (TFA-*d*): δ 8,33 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=5,10 Hz, 1 H), 7,56 - 7,71 (m, 8 H), 7,48 - 7,54 (m, 4 H), 7,42 (dd, *J*=8,33, 5,91 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H). LC-MS: m/z 502,4 $(M+H)^+$.

[0050] **Compuesto 114:** 2-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)isonicotinonitrilo



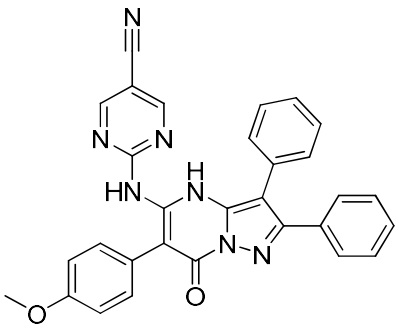
[0051] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,452 mmol) y 2-aminoisonicotinonitrilo (108 mg, 0,9 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (102 mg, 0,434 mmol), Xantphos (315 mg, 0,54 mmol) y Cs_2CO_3 (327 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento hasta 110 °C durante 1 hora por

irradiación de microondas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 525,2 $(M+H)^+$.

[0052] Etapa F: Una mezcla de 2-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino) isonicotinonitrilo (15 mg, 0,03 mmol) en solución de HCl (4 M en dioxano, 1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con solución de NH3 (7 M en metanol) hasta pH 7-8 para obtener 6-(4-metoxifenil)-5-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)*-ona.

[0053] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,25 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 4 H), 7,37 - 7,47 (m, 7 H), 7,34 (m, *J*=8,60 Hz, 2 H), 7,06 (m, *J*=8,60 Hz, 2 H), 3,84(s, 3H). LC-MS: m/z 511,2 $(M+H)^+$.

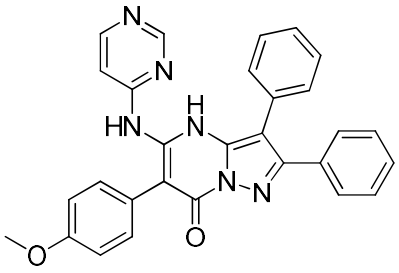
[0054] Compuesto 115: 2-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



[0055] Una mezcla de Intermediario 5 (200 mg, 0,452 mmol) y 2-aminopirimidin-5-carbonitrilo (108 mg, 0,904 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (31 mg, 0,136 mmol), Xantphos (157 mg, 0,272 mmol) y Na_2CO_3 (96 g, 0,904 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener 2-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo.

[0056] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,77 (bs, 1 H), 10,27 (bs, 1 H), 8,88 (s., 2 H), 7,43- 7,52 (m, 4 H), 7,35 - 7,40 (m, 4 H), 7,32 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H). LC-MS: m/z 512,2 $(M+H)^+$.

[0057] Compuesto 116: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(pirimidin-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

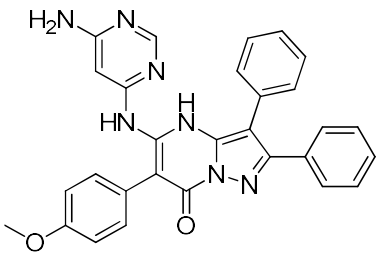


[0058] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (440 mg, 1 mmol), pirimidin-4-amina (190 mg, 2 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.), Xantphos(116 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq.) y Cs_2CO_3 (390 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 501,5 $(M+H)^+$.

[0059] Etapa F: Una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (260 mg, 0,52 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para dar el compuesto del título.

[0060] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,13 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,53 (m, 4H), 7,25 – 7,42 (m, 7H), 7,18 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H). LC-MS: m/z 487,0 $(M+H)^+$.

[0061] **Compuesto 117:** 5-((6-aminopirimidin-4-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

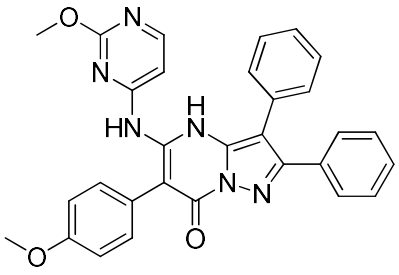


[0062] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (237 mg, 0,538 mmol), pirimidin-4,6-diamina (118,2 mg, 1,07 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (60 mg, 0,269 mmol, 0,5 eq.), Xantphos (186,5 mg, 0,322 mmol, 0,6 eq.) y Na_2CO_3 (125 mg, 1,184 mmol, 2,2 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 3 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 516,5 $(M+H)^+$.

[0063] Etapa F: Una solución de N4-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirimidin-4,6-diamina (90 mg, 0,17 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para dar el compuesto del título.

[0064] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,54 (br. s., 1H), 9,94 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,43- 7,52 (m, 4H), 7,31 - 7,42 (m, 6H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz,2H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,02 (br. s., 1H), 3,78 (s, 3H). LC-MS: m/z 502,9 $(M+H)^+$.

[0065] Compuesto 118: 6-(4-metoxifenil)-5-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

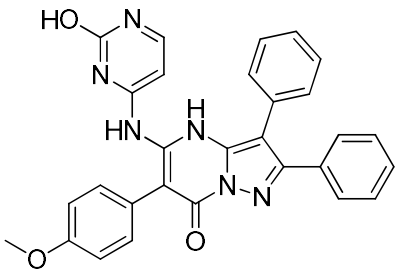


[0066] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (300 mg, 0,67 mmol), 2-metoxipirimidin-4-amina (169 mg, 1,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (48 mg, 0,067 mmol), Xantphos (72 mg, 0,13 mmol), Cs_2CO_3 (409 mg, 1,25 mmol) en dioxano (20 mL) bajo calentamiento hasta 110 °C durante 4 h bajo N_2. LC-MS: m/z 531,2 $(M+H)^+$.

[0067] Etapa F: A una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (100 mg, 0,19 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió solución 4 N de HCl en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió en solución saturada de NaHCO3 para dar el producto deseado 6-(4-metoxifenil)-5-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0068] ^{1}H RMN (TFA): δ 8,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63-7,78 (m, 3H), 7,40 - 7,63 (m, 8H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (s, 3H). LC-MS: m/z 517,0 $(M+H)^+$.

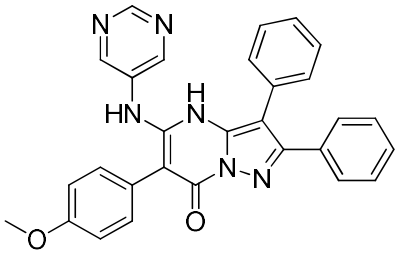
[0069] **Compuesto 119:** 5-(2-hidroxipirimidin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[0070] Una mezcla de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2,3-difenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (126 mg, 0,244 mmol) y HCl conc. (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se neutralizó con solución de amoníaco (7 N en metanol) hasta pH 7 y se concentró para obtener 5-(2-hidroxipirimidin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0071] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,52 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H), 7,45 (d, *J*=6,71 Hz, 2 H), 7,20-7,40 (m, 9 H), 7,05-7,19 (m, 2 H), 6,99 (bs, 2 H), 3,80 (s, 3 H). LC-MS: m/z 503,2 $(M+H)^+$.

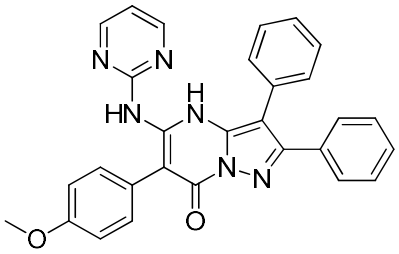
[0072] Compuesto 120: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(pirimidin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[0073] Una suspensión de Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol) y pirimidin-5-amina (323 mg, 3,39 mmol, 3 eq) y $Pd(OAc)_2$ (51 mg, 0,23 mmol, 0,2 eq), Xantphos (262 mg, 0,45 mmol, 0,4 eq) y Na_2CO_3 (356 mg, 3,39 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó hasta 100 °C con irradiación de microondas durante 1 horas bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(pirimidin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0074] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 2 H), 8,52 (br. s., 1 H), 7,54 (d, J=8,87 Hz, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 8 H), 7,31 (br. s., 3 H), 6,93 (br. s., 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 3 H). LC-MS : m/z 487,0 $(M+H)^+$.

[0075] Compuesto 121: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(pirimidin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



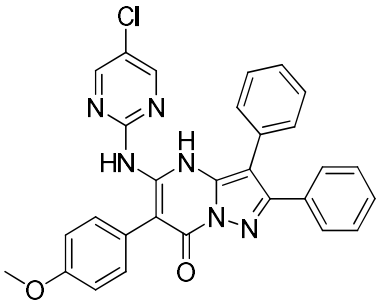
[0076] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,4535 mmol), pirimidin-2-amina (86 mg, 0,91 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (102 mg, 0,4535 mmol, 1 eq.), Xantphos (314,5 mg, 0,54 mmol, 1,2 eq.) y Cs_2CO_3 (327 mg, 1 mmol, 2,2 eq.) en 1,4-dioxano (4 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 501,6 $(M+H)^+$.

[0077] Etapa F: Una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(pirimidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (60 mg, 0,12 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[0078] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 14,08 (br. s., 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,57 (d, *J*=4,84 Hz, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 4 H), 7,40

– 7,49 (m, 6 H), 7,37 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H), 7,18 (t, *J*=4,97 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H). LC–MS: m/z 487,2 $(M+H)^+$.

[0079] Compuesto 122: 5-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



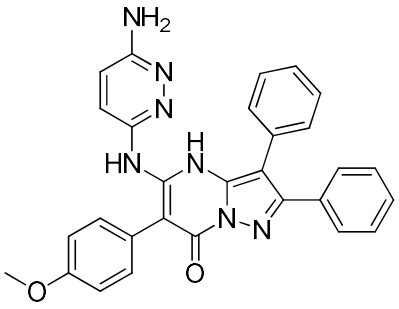
[0080] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (220 mg, 0,5 mmol), 5-cloropirimidin-2-amina (129 mg, 1,0 mmol), diacetato de paladio (56 mg, 0,2 mmol), Xantphos (173 mg, 0,3 mmol) y carbonato de sodio (117 mg, 1,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) areflujo durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. LC–MS: m/z 535,1 $(M+H)^+$.

[0081] Etapa F: La solución de N-(5-cloropirimidin-2-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,1 mmol) en solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y NH_4OH (8 mL) se añadió para obtener 6-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-

difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)nicotinonitrilo.

[0082] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,13 (s, 1H), 9,27 (s., 1H), 8,60(s, 2H), 7,29-7,55 (m, 12H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 520,9 $(M+H)^+$.

[0083] **Compuesto 123:** 5-((6-aminopiridazin-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



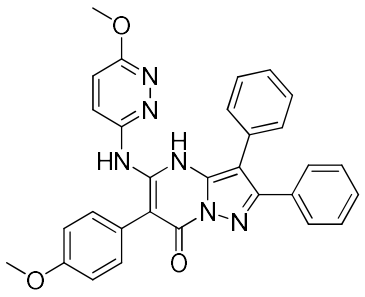
[0084] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (132 mg, 0,3 mmol) y N-(6-aminopiridazin-3-il)acetamida (93 mg, 0,2 mmol, 2 eq) y $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,04 mmol, 0,4eq), Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,4 eq) y Cs_2CO_3 (65 mg, 0,2 mmol, 2 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 120 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 558,2 $(M+H)^+$.

[0085] Etapa F: Una mezcla de N-(6-((7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)piridazin-3-il)acetamida (55,7 mg, 0,1 mmol) y

ter-butóxido de potasio en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar 5-((6-aminopiridazin-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[0086] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,50 (br. s., 2 H), 7,40 (br. s., 3 H), 7,33 (d, J=8,86 Hz, 8 H), 7,04 (d, J=8,06 Hz, 3 H), 6,89 (br. s., 1 H), 3,82 (s, 4 H). LC-MS: m/z 502,1 $(M+H)^+$.

[0087] **Compuesto 124:** 6-(4-metoxifenil)-5-((6-metoxipiridazin-3-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



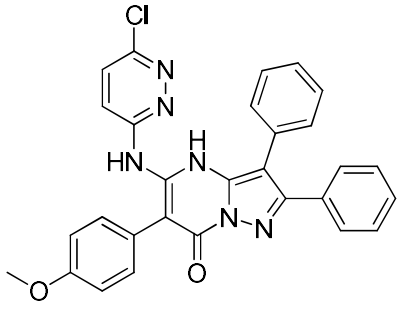
[0088] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,453 mmol) y 6-metoxipiridazin-3-amina (169,8 mg, 1,358 mmol, 3 eq), $Pd(OAc)_2$ (20,3 mg, 0,091 mmol, 0,2 eq), Xantphos (104,7 mg, 0,181 mmol, 0,4 eq) y Na_2CO_3 (143,9 mg, 1,358 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 100

°C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 531,2 $(M+H)^+$.

[0089] Etapa F: Una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,094 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

[0090] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,74 (d, J=9,46 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=9,46 Hz, 1 H), 7,22 - 7,48 (m, 12 H), 7,07 (d, J=6,41 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H). LC-MS: m/z 517,0 $(M+H)^+$.

[0091] **Compuesto 125**: 5-((6-cloropiridazin-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



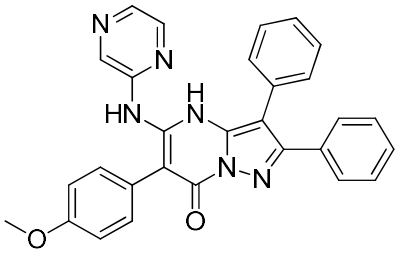
[0092] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,45 mmol), 6-cloropiridazin-3-amina (101 mg, 0,9 mmol, 2 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.), Xantphos (65

mg, 0,11 mmol, 0,3 eq.) y Cs_2CO_3 (293 mg, 0,9 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 120 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 534,9, 536,9 $(M+H)^+$.

[0093] Etapa F: La solución de N-(6-cloropiridazin-3-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (60 mg, 0,12 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[0094] ^1H RMN (DMSO-d_6/ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO-d(v:1/5)): δ 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,54 (m, 4H), 7,31 – 7,40 (m, 8H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 520,9, 522,9 $(M+H)^+$.

[0095] Compuesto 126: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(pirazin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

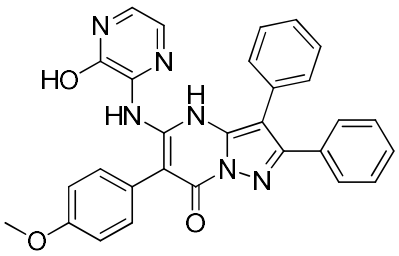


[0096] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (100 mg, 0,230 mmol), pirazin-2-amina (44 mg, 0,460 mmol), acetato de paladio (II) (57 mg, 0,250 mmol), Xantphos (160 mg, 0,276 mmol) y carbonato de cesio (165 mg, 0,506 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 501,2 $(M+H)^+$.

[0097] Etapa F: Una mezcla de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-*N*-(pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,0996 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(pirazin-2-ilamino)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)*-ona.

[0098] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 14,27 (br. s., 1 H), 9,93 (s., 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,08 (s., 1 H), 7,56 (m, 5 H), 7,36 (d, *J*=8,60 Hz, 5 H), 7,06 (d, *J*=8,33 Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H). LC-MS: m/z 487,2 $(M+H)^+$.

[0099] **Compuesto 127:** 5-((3-hidroxipirazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



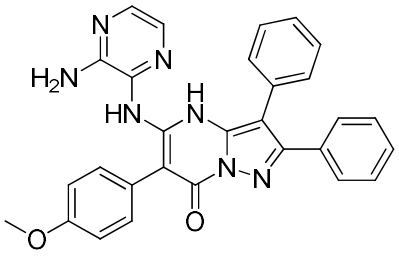
[00100] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (150 mg, 0,34 mmol) y 3-aminopirazin-2-ol (49 mg, 0,44 mmol, 1,3 eq), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol, 0,15 eq), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (221 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL).bajo calentamiento a 110 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 516,9 $(M+H)^+$.

[00101] Etapa F: Una solución de 3-((7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)pirazin-2-ol (15 mg, 0,03 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla

de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00102] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 14,12 (br. s., 1H), 12,64 (br. s., 1H), 8,50 (s, 1H), 7,51 – 7,65 (m, 4H), 7,33– 7,47 (m, 8H), 7,02 – 7,17 (m, 3H), 6,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). LC-MS: m/z 503,0 $(M+H)^+$.

[00103] **Compuesto 128:** 5-((3-aminopirazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

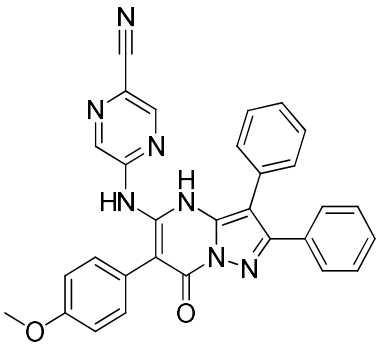


[00104] Una suspensión de Intermediario **5** (500 mg, 1,13 mmol), pirazin-2,3-diamina (249 mg, 2,26 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (254 mg, 1,13 mmol, 1 eq.), Xantphos (653 mg, 1,13 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (737 mg, 2,26 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 120 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00105] ^{1}H RMN (ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO-d): δ 7,49 – 7,64 (m, 6H), 7,36 – 7,49 (m, 7H), 7,33 (d, J = 4,0 Hz, 1H),

7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H). LC-MS: m/z 502,1 $(M+H)^+$.

[00106] Compuesto 129: 5-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo



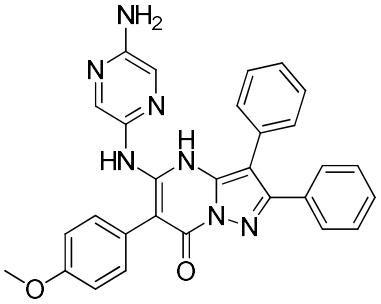
[00107] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol), 5-aminopirazin-2-carbonitrilo (163 mg, 1,36 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (311 mg, 0,34 mmol), Xantphos (216 mg, 0,374 mmol) y carbonato de sodio (264 mg, 2,5 mmol) en 1, 4-dioxano (20 mL) bajo calentamiento a reflujo durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 526,2 $(M+H)^+$.

[00108] Etapa F: A una solución de 5-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió solución de HCl (4 M en dioxano, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se

neutralizó con solución de amoníaco (7 M en metanol) hasta pH 7- 8 para dar 5-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo.

[00109] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,79 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,57 (d, *J*=6,45 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H), 7,27 - 7,42 (m, 7 H), 7,17 (d, *J*=6,72 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J*=8,33 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H). LC-MS: m/z 512,2 $(M+H)^+$.

[00110] **Compuesto 130:** 5-((5-aminopirazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



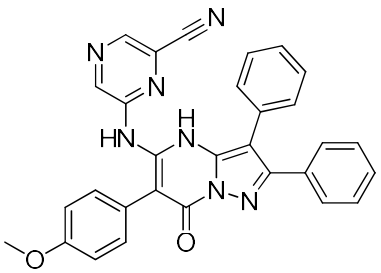
[00111] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (440 mg, 1,0 mmol), pirazin-2,5-diamina (293 mg, 2,0 mmol), acetato de paladio (II) (112 mg, 0,50 mmol), Xantphos (347 mg, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (1,2 g, 4,0 mmol) en 1, 4-dioxano (20 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 1 hora por

irradiación de microondas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 516,2 $(M+H)^+$.

[00112] Etapa F: Una mezcla de *N*^{2}-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirazin-2,5-diamina (50 mg, 0,10 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%), se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 5-(5-aminopirazin-2-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)*-ona.

[00113] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 14,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 4H), 731-7,43 (m, 7H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (s, 2H), 3,83 (s, 1H). LC-MS: m/z 502,0 $(M+H)^+$.

[00114] Compuesto 131: 6-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo



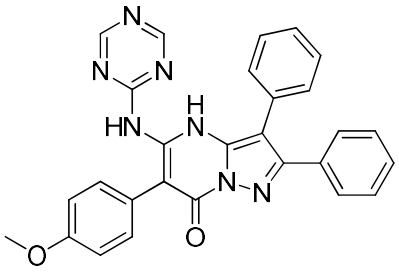
[00115] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol), 6-aminopirazin-2-carbonitrilo (163 mg, 1,36 mmol), acetato de paladio (II) (84 mg, 0,374 mmol), Xantphos (215 mg, 0,374 mmol) y carbonato de cesio (741 mg, 2,27 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 526,2 $(M+H)^+$.

[00116] Etapa F: A una solución de 6-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió solución de HCl (4 M en dioxano, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 8. La fase orgánica se secó sobre sodio para dar 6-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-

dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)-pirazin-2-carbonitrilo.

[00117] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,57 - 8,71 (m, 2 H) 7,44 - 7,65 (m, 4 H) 7,21 - 7,42 (m, 8 H) 6,99 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H). LC-MS: m/z 512,2 $(M+H)^+$.

[00118] **Compuesto 132:** 5-((1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



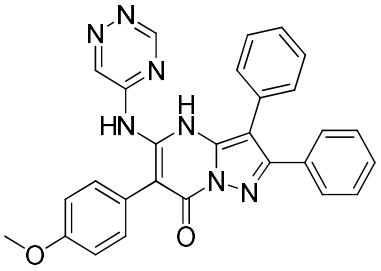
[00119] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (800 mg, 1,81 mmol), 1,3,5-triazin-2-amina (348 mg, 3,62 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (81 mg, 0,36 mmol), Xantphos (260 mg, 0,45 mmol) y Na_2CO_3 (384 mg, 3,62 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 120 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 502,0 $(M+H)^+$.

[00120] Etapa F: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1,3,5-triazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (500 mg, 1,0 mmol) se disolvió en HCl-1,4-dioxano (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3*1 mL) para dar

un sólido amarillo. El sólido luego se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 3 mL). Después de 3 mL de NH_3–MeOH se añadió, la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar el compuesto del título.

[00121] ^{1}H RMN (DMSO–d_6): δ 12,71 (br. s, 1H), 10,24 (br. s., 1H), 8,70 (s, 2H), 7,41 – 7,50 (m, 4H), 7,29 – 7,41 (m, 6H), 7,21 – 7,27 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H). LC–MS: m/z 488,0 $(M+H)^+$.

[00122] **Compuesto 133:** 5-((1,2,4-triazin-5-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

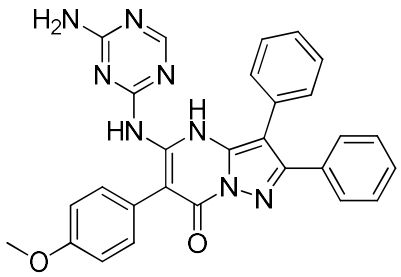


[00123] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (220 mg, 0,5 mmol), 1,2,4-triazin-5-amina (100 mg, 1,0 mmol), acetato de paladio (II) (56 mg, 0,25 mmol), Xantphos (170 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (375 mg, 1,1 mmol) en 1, 4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 105 °C por irradiación de microondas durante 45 min bajo atmósfera de N2. LC–MS: m/z 502,2 $(M+H)^+$.

[00124] Etapa F: Una mezcla de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-*N*-(1,2,4-triazin-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (100 mg, 0,20 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%), se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 5-(1,2,4-triazin-5-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)*-ona.

[00125] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,14 (s, 1H), 8,74 (s., 1H), 7,31- 7,51(m, 12H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). LC-MS: m/z 488,2 $(M+H)^+$.

[00126] **Compuesto 134:** 5-((4-amino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



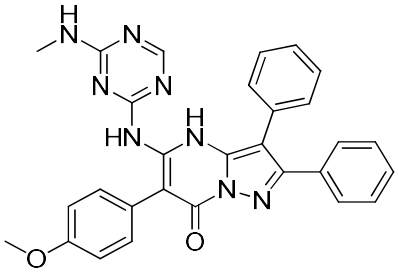
[00127] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol), 1,3,5-triazin-2,4-diamina (189 mg, 1,7 mmol, 1,5 eq), $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 0,17 mmol, 0,15 eq), Xantphos (98

mg, 0,17 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (360 mg, 3,34 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 105 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 516,9 $(M+H)^+$.

[00128] Etapa F: Una solución de 5-((4-amino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (156 mg, 0,3 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00129] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,80 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (dd, *J* = 9,8, 6,1 Hz, 7H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 503,0 $(M+H)^+$.

[00130] **Compuesto 135:** 6-(4-metoxifenil)-5-((4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



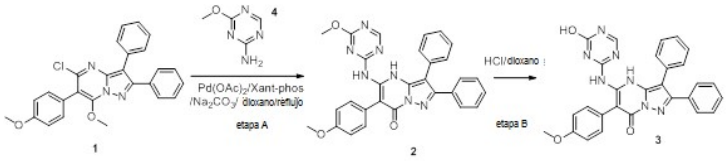
[00131] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (249 mg, 0,57 mmol), N2-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (106 mg,

0,85 mmol, 1,5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (64 mg, 0,28 mmol, 0,5 eq.), Xantphos (197 mg, 0,34 mmol, 0,6 eq.) y Cs_2CO_3 (370 mg, 1,13 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 531,0 $(M+H)^+$.

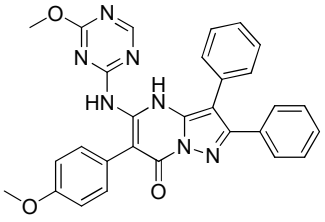
[00132] Etapa F: Una solución de *N*2-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N4-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina (100 mg, 0,19 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas para obtener el compuesto del título.

[00133] ^1H RMN (DMSO-d_6 y ÁCIDO TRIFLUOROACÉTICO-d(v:1/5)): δ 8,40 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,33-7,47 (m, 10H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). LC-MS: m/z 517,0 $(M+H)^+$.

[00134] Compuesto 136: 5-((4-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

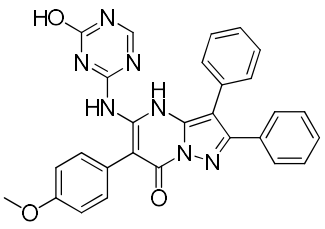


[00135] Etapa A: 5-((4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00136] La mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,0 g, 2,26 mmol), 4-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina (424,7 mg, 3,39 mmol), diacetato de paladio (253,7 mg, 1,13 mmol), Xantphos (784,6 mg, 1,36 mmol) y carbonato de sodio (383,3 mg, 3,62 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró con celite, se diluyó con DCM (150 mL), se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó para obtener 5-((4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona en forma de sólido amarillo. LC-MS: m/z 518,2 $(M+H)^+$.

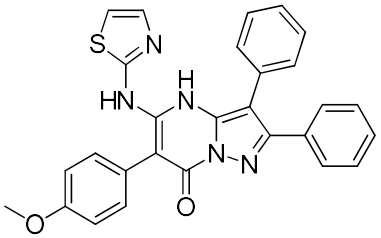
[00137] Etapa B: 5-((4-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00138] Una solución de 5-((4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (350 mg, 0,68 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y NaHCO3 saturado (10 mL) se añadió para obtener 5-((4-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00139] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,07 (br. s., 1H), 7,47 (br. s., 3H), 7,16 – 7,43 (m, 15H), 6,94 (br. s., 2H), 3,78 (s, 3H). LC-MS: m/z 504,3 $(M+H)^{+}$.

[00140] Compuesto 137: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(tiazol-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



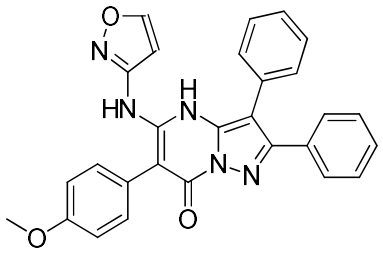
[00141] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (220 mg, 0,5 mmol), tiazol-2-amina (100 mg, 1,0 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (56 mg, 0,25 mmol, 0,5 eq.), Xantphos(174 mg, 0,3

mmol, 0,6 eq.) y Na_2CO_3 (117 mg, 1,1 mmol, 2,2 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 3 h bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 506,1 $(M+H)^+$.

[00142] Etapa F: La solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)tiazol-2-amina (110 mg, 0,23 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h para obtener el compuesto del título.

[00143] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 10,39 (br. s., 1H), 7,47 – 7,58 (m, 4H), 7,35 – 7,46 (m, 6H), 7,27 – 7,35 (m, 3H), 7,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). LC-MS: m/z 491,9 $(M+H)^+$.

[00144] Compuesto 138: 5-(isoxazol-3-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



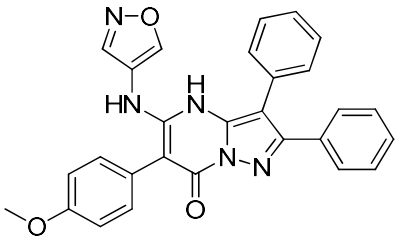
[00145] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (400 mg, 0,9 mmol), isoxazol-3-amina (150 mg, 1,8 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (104 mg, 0,18 mmol, 0,2 eq.) y Na_2CO_3 (190 mg, 1,8 mmol, 2 eq.) en 1,4-

dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 490,5 $(M+H)^+$.

[00146] Etapa F: Una solución de 5-(isoxazol-3-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (90 mg, 0,17 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. La mezcla se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=8 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

[00147] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,01 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 3H), 7,36 – 7,45 (m, 6H), 7,30 – 7,36 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 – 7,10 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). LC-MS: m/z 476,5 $(M+H)^+$.

[00148] **Compuesto 139:** 5-(isoxazol-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



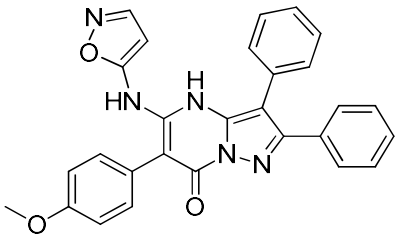
[00149] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (150 mg, 0,34 mmol) e isoxazol-4-amina (57 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq), Xantphos (41 mg, 0,07

mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (442 mg, 1,36 mmol, 4,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 490,2 $(M+H)^+$.

[00150] Etapa F: Una solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-4-amina (38 mg, 0,08 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00151] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,24 (br. s., 1H), 8,74 (br. s., 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,31 – 7,45 (m, 6H), 7,09 – 7,31 (m, 9H), 7,04 (br. s., 2H), 3,81 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 476,1 $(M+H)^+$.

[00152] Compuesto 140: 5-(isoxazol-5-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

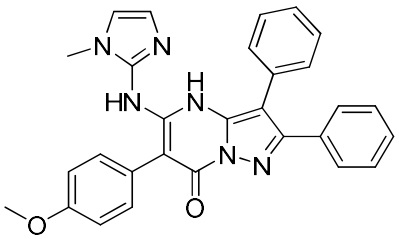


[00153] Una suspensión de intermediario 5 (100 mg, 0,22 mmol), isoxazol-5-amina (23 mg, 0,27 mmol, 1,2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,4 eq.), Xantphos (53 mg, 0,09

mmol, 0,4 eq.) y K_2CO_3 (63 mg, 0,45 mmol, 2,5 eq.) en dioxano (4 mL) se agitó a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00154] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,38 (br. s., 1H), 10,40 (br. s., 1H), 7,24 - 7,54 (m, 15H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 475,9 $(M+H)^+$.

[00155] Compuesto 141: 6-(4-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-ilamino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

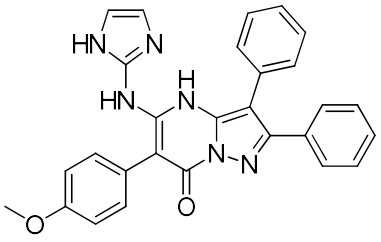


[00156] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (100 mg, 0,226 mmol), 1-metil-*1H*-imidazol-2-amina (33 mg, 0,340 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (206 mg, 0,226 mmol), Xantphos (130 mg, 0,226 mmol) y carbonato de sodio (48 mg, 0,515 mmol) en 1, 4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 110 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 503,2 $(M+H)^+$.

[00157] Etapa F: Una mezcla de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 1 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 10 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 8. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio para obtener 6-(4-metoxifenil)-5-(1-metil-*1H*-imidazol-2-ilamino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00158] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,49-7,31 (m, 14 H), 6,99 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 (s, 3 H). LC-MS: m/z 489,2 $(M+H)^+$.

[00159] **Compuesto 142:** 5-((1H-imidazol-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



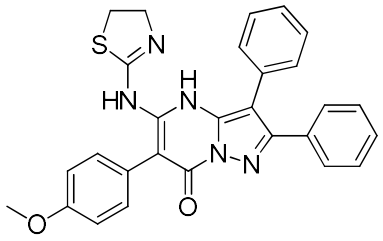
[00160] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (441 mg, 1,0 mmol), 1H-imidazol-2-amina (83 mg, 1 mmol, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (91,5 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (115,6 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq.) y Na_2CO_3 (212 mg, 2 mmol, 2 eq.) en

tolueno (40 mL) bajo calentamiento a 105 °C durante 5 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 489,5 $(M+H)^+$.

[00161] Etapa F: Una solución de N-(1H-imidazol-2-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,08 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo resultante se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=8 y se concentró para obtener el compuesto del título.

[00162] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,73 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 2H), 7,39 – 7,48 (m, 6H), 7,21 – 7,39 (m, 3H), 7,06 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 475,5 $(M+H)^+$.

[00163] **Compuesto 143**: 5-((4,5-dihidrotiazol-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



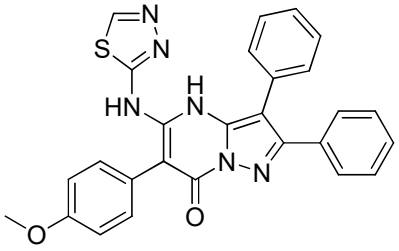
[00164] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (441 mg, 1,0 mmol), tiazol-2-amina (102 mg, 1 mmol, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (91,5 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (115,6 mg, 0,2 mmol,

0,2 eq.) y Na_2CO_3 (212 mg, 2 mmol, 2 eq.) en tolueno (40 mL) bajo calentamiento a 105 °C durante 5 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 506,5 $(M+H)^+$.

[00165] Etapa F: Una solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)tiazol-2-amina (40 mg, 0,08 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo resultante se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=8 y se concentró para obtener el compuesto del título.

[00166] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 7,31 – 7,49 (m, 9H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 6,94 (br. s., 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (br. s., 1H), 3,50 (br. s., 1H), 3,31 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 494,5 $(M+H)^+$.

[00167] Compuesto 144: 5-((1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



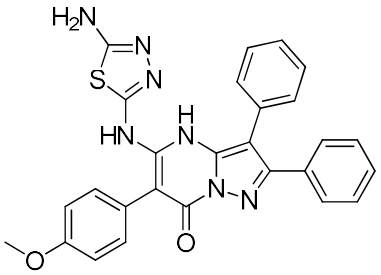
[00168] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (442 mg, 1,0 mmol) y 1,3,4-tiadiazol-2-amina (101 mg, 1,0 mmol, 1 eq) y $Pd(OAc)_2$ (91,5 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq), Xantphos (115,6 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq) y Na_2CO_3 (212 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) en tolueno (40 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 5 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 507,1 $(M+H)^+$.

[00169] Etapa F: Una mezcla de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (112 mg, 0,2 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agitó con metanol y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para obtener el compuesto del título.

[00170] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,83 (br. s., 1 H), 10,57 (br. s., 1 H), 9,05 (br. s., 1 H), 7,54 (br. s., 4 H), 7,42 (br.

s., 5 H), 7,34 (br. s., 3 H), 7,08 (d, J=7,79 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H). LC-MS: m/z 493,1 $(M+H)^+$.

[00171] Compuesto 145: 5-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



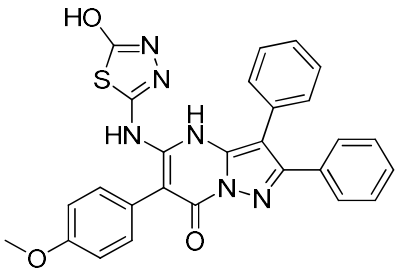
[00172] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (600 mg, 1,36 mmol) y 1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (315 mg, 2,72 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (306 mg, 0,1,36 mmol, 1 eq.), Xantphos (786 mg, 1,36 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (887 mg, 2,72 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (18 mL) bajo calentamiento a 120 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 522,0 $(M+H)^+$.

[00173] Etapa F: Una solución de N2-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (100 mg, 0,19 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se alcalinizó con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó

y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00174] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,96 (br. s., 1H), 7,37 - 7,57 (m, 9H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 508,0 $(M+H)^+$.

[00175] Compuesto 146: 5-((5-hidroxi-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



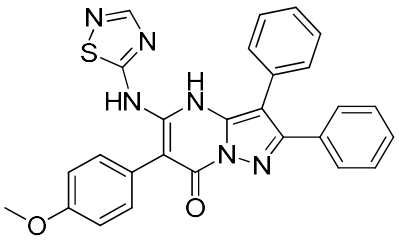
[00176] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (442 mg, 1,0 mmol) y 5-metoxi-1,3,4-tiadiazol-2-amina (113 mg, 1,0 mmol, 1 eq), $Pd(OAc)_2$ (91,5 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq), Xantphos (115,6 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq) y Na_2CO_3 (212 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) en tolueno (40 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 5 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 537,1 $(M+H)^+$.

[00177] Etapa F: Una mezcla de 5-metoxi-N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (51,8 mg, 0,1 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante

la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se agitó con metanol y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para obtener el compuesto del título.

[00178] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,43 (s, 0,5 H), 12,12 (s, 0,5 H), 11,87 (s, 0,5 H), 9,80 (s, 0,5H), 7,50 (br. s., 3 H), 7,41 (br. s., 4 H), 7,30 (br. s., 4 H), 7,04 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H). LC-MS: m/z 509,1 $(M+H)^+$.

[00179] **Compuesto 147**: 5-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

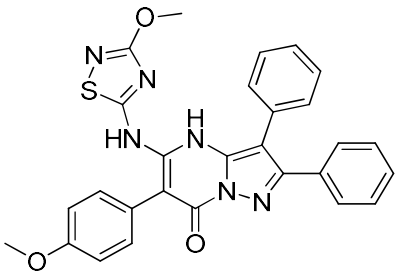


[00180] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (600 mg, 1,3 mmol) y 1,2,4-tiadiazol-5-amina (179 mg, 1,77 mmol, 1,3 eq), $Pd(OAc)_2$ (46 mg, 0,2 mmol, 0,15 eq), Xantphos (118 mg, 0,2 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (844 mg, 2,72 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 100C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 506,9H)$^+$.

[00181] Etapa F: Una solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (214 mg, 0,42 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00182] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 2H), 7,53 - 7,38 (m, 8H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,28 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LC-MS: m/z 492,9 $(M+H)^+$.

[00183] Compuesto 148: 5-((3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



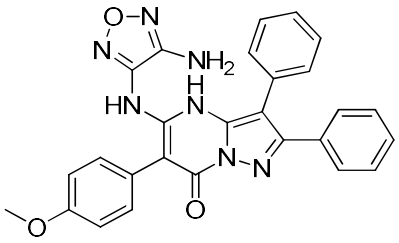
[00184] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (400 mg, 0,91 mmol) y 3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-amina (155 mg, 1,18 mmol, 1,3 eq), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,14 mmol, 0,15 eq), Xantphos (78,7 mg, 0,14 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (590 mg, 1,8 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a

110 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 537,0 $(M+H)^+$.

[00185] Etapa F: Una solución de 3-metoxi-N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (100 mg, 0,19 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00186] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,27 (s, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,36 (m, 8H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 6H). LC-MS: m/z 523,0 $(M+H)^+$.

[00187] Compuesto 149: 5-((4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



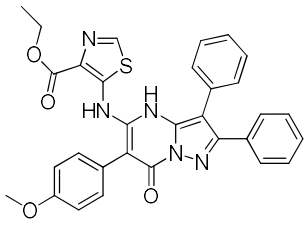
[00188] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (220 mg, 0,5 mmol), N3-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,2,5-oxadiazol-3,4-diamina (101 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq), Xantphos (116 mg, 0,2 mmol, 0,4 eq) y Cs_2CO_3

(325 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 506,1 $(M+H)^+$.

[00189] Etapa F: Una solución de N3-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,2,5-oxadiazol-3,4-diamina (237 mg, 0,47 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00190] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,51 (br. s., 1H), 7,25 - 7,55 (m, 12H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). LC-MS: m/z 492,1 $(M+H)^+$.

[00191] **Compuesto 150**: etil 5-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)tiazol-4-carboxilato



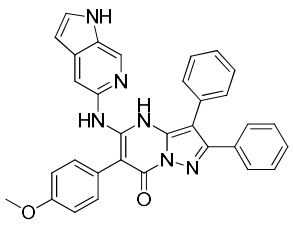
[00192] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (500 mg, 1,13 mmol), etil 5-aminotiazol-4-carboxilato (292,3 mg, 1,70 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (76,2 mg, 0,34 mmol), Xantphos (196,4 mg, 0,34 mmol) y Cs_2CO_3 (553,0 mg, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 120 °C por irradiación de

microondas durante 1,5 horas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 578,3 $(M+H)^+$.

[00193] Etapa F: Una solución de etil 5-((7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)tiazol-4-carboxilato (450 mg, 0,78 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y NaHCO3 saturado (10 mL) se añadió para obtener etil 5-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)tiazol-4-carboxilato.

[00194] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 – 7,63 (m, 4H), 7,29 – 7,45 (m, 7H), 7,14 – 7,26 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 564,3 $(M+H)^+$.

[00195] Compuesto 151: 5-((1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



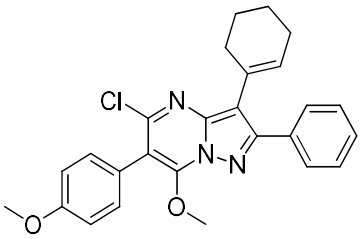
[00196] Etapa E estequiometría: Intermediario 5 (200 mg, 0,450 mmol), *1H*-pirrolo[2,3-c]piridin-5-amina (120 mg, 0,90

mmol), acetato de paladio (II) (50 mg, 0,225 mmol), Xantphos (196 mg, 0,340 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 539,2 $(M+H)^+$.

[00197] Etapa F: Una mezcla de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-*N*-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (80 mg, 0,148 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 5-(*1H*-pirrolo [2,3-c]piridin-5-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00198] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 16,31 (s, 1H), 11,56 (s., 1H), 8,61 (s, H), 8,25 (s, 1H), 7,72-7,35 (m, 14H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (s., 1H), 3,85 (s, 1H). LC-MS: m/z 525,2 $(M+H)^+$.

[00199] 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



[00200] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101 usando el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa B.

[00201] Etapa B: A una solución de dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (39,6 g, 166 mmol) en tri-n-butilamina (80 ml) a 198 °C se añadió 4-ciclohexenil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (47,3 g, 199 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 198 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se decantó. THF (150 mL) y HCl (6N, 600 mL) se añadieron agitando vigorosamente durante 0,5 h. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con metanol y se lavaron a presión reducida para dar 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (48 g) en forma de un sólido amarillo.

[00202] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,74 (d, J=6,98 Hz, 2 H), 7,31 - 7,49 (m, 5 H), 6,94 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 5,80 (br. s., 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,15 (br. s., 2 H), 2,02 (br. s., 2 H), 1,65 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 414,2 $(M+H)^{+}$.

[00203] Etapa C: Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (47,0 g, 104 mmol) en oxicloruro de fósforo (100 mL) se agitó a reflujo durante 16 hrs. El solvente se removió al vacío. El residuo se añadió lentamente a metanol (100 mL) enfriado a 0 °C. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron a presión reducida para dar 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (50 g) en forma de un sólido amarillo.

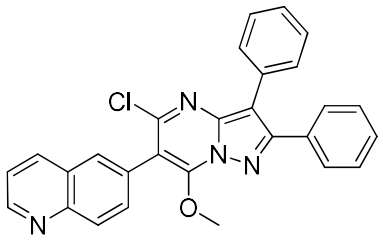
[00204] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,82 (d, J=7,25 Hz, 2 H), 7,36 - 7,56 (m, 5 H), 7,10 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 5,87 (br. s., 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,20 (br. s., 4 H), 1,70 (d, J=4,57 Hz, 4 H). LC-MS: m/z 450,2 $(M+H)^+$.

[00205] Etapa D: A una solución de 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (40 g, 88 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 °C se añadió metóxido de sodio (30% en metanol, 80 g) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se neutralizó por adición de agua helada (100 mL) y se extrajo con diclorometano (200 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (50 mL). Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron a presión reducida para dar 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido amarillo.

[00206] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,78 - 7,91 (m, 2H), 7,42 - 7,58 (m, 3H), 7,33- 7,42 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 - 7,14 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 1,61 - 1,77 (m, 4H). LC-MS: m/z 446,1 $(M+H)^+$.

[00207] 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina



[00208] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101 usando el Intermediario 1 como metil 2-(quinolin-6-il)acetato en la etapa A.

[00209] Etapa A: a carbonato de dimetilo (150 mL) enfriado a 0 °C se añadió ter-butanolato de potasio (24 g, 216 mmol)

en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Metil 2-(quinolin-6-il)acetato (20 g, 100 mmol) se añadió. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C con agitación durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (1500 mL), se lavó con NH4Cl saturado (300 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para obtener dimetil 2-(quinolin-6-il)malonato (18,0 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 260,1 (M+H)+.

[00210] Etapa B: Una suspensión de dimetil 2-(quinolin-6-il)malonato (13 g, 50 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (11,8 g, 50 mmol) en tributilamina (100 mL) se agitó a 185 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El residuo se diluyó con DCM (450 mL), se lavó con NH4Cl saturado (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (DCM:MeOH=15:1) para obtener 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona

(18 g) en forma de un sólido amarillo. LC–MS: m/z 431,2 $(M+H)^+$.

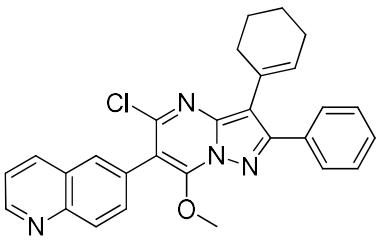
[00211] Etapa C: La solución de 2,3–difenil–6–(quinolin–6–il)pirazolo[1,5–a]pirimidin–5,7(4H,6H)–diona (18 g, 42 mmol), DMAP(1 g) y PCl_5 (80 mg) en $POCl_3$ (180 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. El residuo se enfrió hasta 0 °C. MeOH (60 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con DCM (450 ml), se lavó con NaHCO3 saturado (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener producto crudo de 6–(5,7–dicloro–2,3–difenilpirazolo[1,5–a]pirimidin–6–il)quinolina (13 g) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS: m/z 467,1 $(M+H)^+$.

[00212] Etapa D: A una solución de 6–(5,7–dicloro–2,3–difenilpirazolo[1,5–a]pirimidin–6–il)quinolina (13,0 g, crudo, 27,8 mmol) en DCM/MeOH (200 mL, 1:1) enfriado a 0 °C se añadió metóxido de sodio (14,9 mL, 5,0 M en metanol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. NH4Cl saturado (150 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con DCM (500 mL), se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El

residuo se purificó por columna flash (DCM/MeOH= 40:1) para obtener 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina en forma de un sólido amarillo pálido.

[00213] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,01 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,45 - 8,52 (m, 1H), 8,13- 8,21 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 3H), 7,42 - 7,48 (m, 7H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 4,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 463,1 (M+H)+.

[00214] 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina



[00215] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101 usando el Intermediario 1 como metil 2-(quinolin-6-il)acetato e en la etapa A y el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa B.

[00216] Etapa B: Una suspensión de dimetil 2-(quinolin-6-il)malonato (1,95 g, 7,52 mmol) y 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,8 g, 7,52 mmol) en tributilamina (20 mL) se agitó a 185 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la

mezcla se filtró. El residuo se diluyó con DCM (150 mL), se lavó con NH4Cl saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (DCM:MeOH=15:1) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (3,1 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 435,2 $(M+H)^+$.

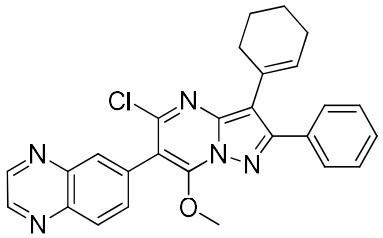
[00217] Etapa C: La solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (3,1 g, 7,13 mmol) en $POCl_3$ (12 ml) se agitó a 110 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. MeOH (60 mL) se añadió lentamente al residuo enfriado a 0 °C para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con NaHCO3 saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener producto crudo de 6-(5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (1,3 g) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 471,9 $(M+H)^+$.

[00218] Etapa D: A una solución de 6-(5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (300 mg, crudo, 0,64 mmol) en DCM/MeOH (6 mL,

1:1) enfriado a 0 °C se añadió metóxido de sodio (0,64 mL, 5,0 M en metanol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. NH4Cl saturado (50 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con DCM (150 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (DCM/MeOH=40:1) para obtener 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 9,28 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,80 – 8,03 (m, 4H), 7,36 – 7,57 (m, 3H), 5,99 (br. s., 1H), 3,75 (s, 3H), 2,20 – 2,37 (m, 4H), 1,67 – 1,87 (m, 4H). LC-MS: m/z 467,2 $(M+H)^+$.

[00219] 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinoxalina



[00220] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101 usando el Intermediario 1 como metil 2-(quinoxalin-6-il)acetato en la

etapa A y el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa B.

[00221] Etapa A: Al carbonato de dimetilo (30 mL) enfriado a 0 °C se añadió ter-butanolato de potasio (3,8 g, 34,12 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Metil 2-(quinoxalin-6-il)acetato (2,3 g, 11,37 mmol) se añadió. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 1,5 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con NH4Cl saturado (80 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para obtener dimetil 2-(quinoxalin-6-il)malonato (2,0 g) en forma de un sólido amarillo.

[00222] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 8,89 (s, 2H), 8,10 – 8,19 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,82 (s, 6H). LC-MS: m/z 261,1 $(M+H)^{+}$.

[00223] Etapa B: Una suspensión de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,93 g, 8,07 mmol) y dimetil 2-(quinoxalin-6-il)malonato (2,1 g, 8,07 mmol) en tributilamina (20 mL) se agitó a 175 °C durante 2 horas.

Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El residuo se diluyó con DCM (150 mL), se lavó con NH4Cl saturado (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (DCM:MeOH=15:1) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (2,2 g) en forma de un sólido amarillo.

[00224] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 10,11 (br. s., 1H), 9,07 (br. s., 1H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27 – 7,46 (m, 3H), 5,69 (br. s., 1H), 2,14 (br. s., 2H), 2,00 (br. s., 2H), 1,60 – 1,68 (m, 4H). LC-MS: m/z 436,2 $(M+H)^+$.

[00225] Etapa C: La solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (1,0 g, 2,30 mmol) en $POCl_3$ (6 ml) en un tubo sellado se agitó a 110 °C durante 8 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. El residuo se enfrió hasta 0 °C. MeOH (6 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con NaHCO3 saturado (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener producto crudo

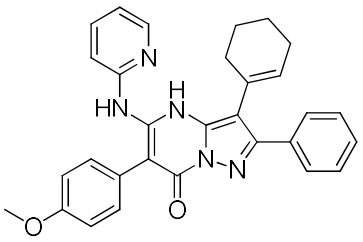
de 6-(5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinoxalina (800 mg) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 472,1 $(M+H)^+$.

[00226] Etapa D: A una solución de 6-(5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinoxalina (800 mg, crudo, 2,30 mmol) en DCM/MeOH (20 mL, 1:1) enfriado a 0 °C se añadió metóxido de sodio (2,3 mL, 5,0 M en metanol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. NH_4Cl saturado (50 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (DCM/MeOH=40:1) para obtener 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinoxalina en forma de un sólido marrón.

[00227] ^1H RMN (CLOROFORMO-d): δ 8,98 (s, 2H), 8,29 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,55 (m, 3H), 5,98 (dt, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,37 (m, 3H), 2,33 (br. s., 2H), 2,19 - 2,30 (m, 2H), 1,71 - 1,85 (m, 4H). LC-MS: m/z 468,2 $(M+H)^+$.

[00228] Los siguientes compuestos se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa E y F, a partir del 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina.

[00229] Compuesto 153: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



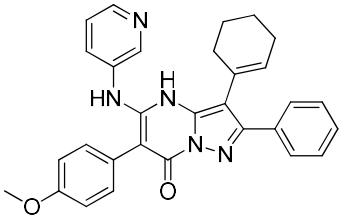
[00230] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,0449 mol), piridin-2-amina (63,4 mg, 0,674 mol, 1,5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20,2 mg, 0,0898 mol, 0,2 eq.), Xantphos (52 mg, 0,0898 mol, 0,2 eq.) y K_2CO_3 (265 mg, 1,12 mol, 2,5 eq.) en dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 120 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 504,9 $(M+H)^+$.

[00231] Etapa F: Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (120 mg, 0,22 mol) en HCl 4 M /1,4-dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente

durante 16 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=8 y se filtró para obtener el compuesto del título.

[00232] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,09 (br. s., 1H), 8,20 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,06 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,34 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,65 - 1,79 (m, 4H). LC-MS: m/z 490,2 $(M+H)^+$.

[00233] Compuesto 154: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

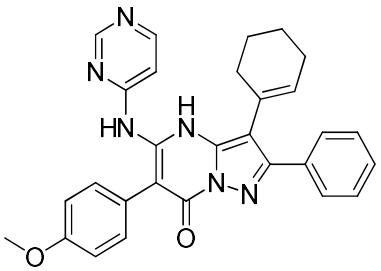


[00234] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,45 mmol), piridin-3-amina (85 mg, 0,90 mmol), $Pd(OAc)_2$ (36 mg, 0,045 mmol), Xantphos (58 mg, 0,09 mmol) y CS_2CO_3 (293 mg, 0,90 mmol) en dioxano (20 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 504,2 $(M+H)^+$.

[00235] Etapa F: A una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (60 mg, 0,12 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió solución 4 N de HCl en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se alcalinizó con solución saturada de NaHCO3 para dar el producto deseado 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00236] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,69 (br. s., 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,83 (m, 3H), 7,39 – 7,52 (m, 3H), 7,24 – 7,33 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 – 6,94 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 5,88 (br. s., 1H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (br. s., 2H), 2,02 – 2,12 (m, 2H), 1,56 – 1,74 (m, 4H). LC-MS: m/z 490,2 $(M+H)^+$.

[00237] Compuesto 155: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(pirimidin-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

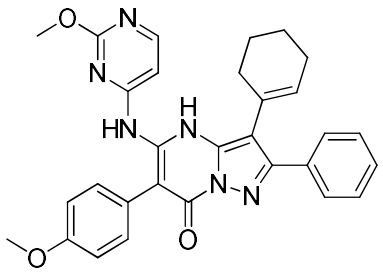


[00238] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (400 mg, 0,897 mmol) y pirimidin-4-amina (255,9 mg, 2,691 mmol, 3 eq), $Pd(OAc)_2$ (40,3 mg, 0,179 mmol, 0,2 eq), Xantphos (578,6 mg, 0,359 mmol, 0,4 eq) y Cs_2CO_3 (285,2 mg, 2,691 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 505,0 $(M+H)^+$.

[00239] Etapa F: Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (100 mg, 0,198 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en NH_3 7 N en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para obtener el compuesto del título.

[00240] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,98 (s, 1 H), 8,49 (d, J=7,02 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 7,41 – 7,52 (m, 3 H), 7,27 (m, J=8,54 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=6,41 Hz, 1 H), 6,93 (m, J=8,54 Hz, 2 H), 5,87 (br. s., 1 H), 2,18 (br. s., 2 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,67 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 491,0 $(M+H)^+$.

[00241] **Compuesto 156:** 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-5-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-2-fenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00242] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,452 mmol) y 2-metoxipirimidin-4-amina (113 mg, 0,904 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (31 mg, 0,136 mmol), Xantphos (157 mg, 0,272 mmol) y Na_2CO_3 (96 g, 0,904 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N2.

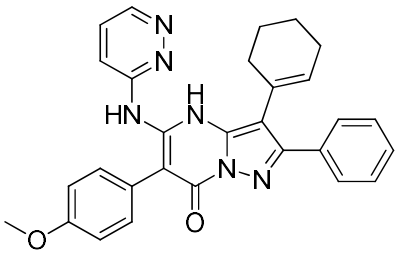
[00243] ^{1}HRMN (DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 7,81 d, J=7,2 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,42 – 7,51 (m, 4 H), 7,16 – 7,18 (m, 2 H), 5,88 (bs, 1 H), 4,11

(s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,22 – 2,27 (m, 4 H), 1,70 –1,75 (m, 4 H). LC–MS: m/z 535,2 $(M+H)^+$.

[00244] Etapa F: Una mezcla de 3–ciclohexenil–7–metoxi–6–(4–metoxifenil)–N–(2–metoxi–pirimidin–4–il)–2–fenil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–5–amina (55 mg, 0,103 mmol) y solución de HCl (4N en dioxano, 6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con solución de NH3 (7 N en metanol) hasta pH 7 para obtener 3–ciclohexenil–6–(4–metoxifenil)–5–(2–metoxipirimidin–4–ilamino)–2–fenil–pirazolo[1,5–a]pirimidin–7(4H)–ona.

[00245] ^{1}H RMN (DMSO–d_6): δ 13,82 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,28 (d, *J*=5,80 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H), 7,45–7,51 (m, 2 H), 7,42 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H), 7,29 (m, *J*=8,54 Hz, 2 H), 7,02 (m, *J*=8,85 Hz, 2 H), 6,86 (d, *J*=5,80 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,28 (bs, 2 H) 2,06 (bs, 2 H), 1,70 (bs, 4 H). LC–MS: m/z 521,5 $(M+H)^+$.

[00246] Compuesto 157: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridazin-3-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



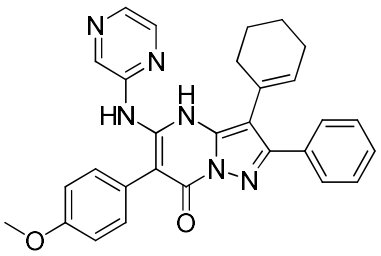
[00247] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,34 mmol) y piridazin-3-amina (65 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq), Xantphos (41 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (442 mg, 1,36 mmol, 4,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 504,9 $(M+H)^+$.

[00248] Etapa F: Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridazin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (70 mg, 0,14 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00249] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 15,09 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,46 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,6

Hz, 1H), 7,30 – 7,39 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 – 7,11 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,07 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,32 – 2,38 (m, 2H), 2,07 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 491,1 $(M+H)^+$.

[00250] Compuesto 158: 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(pirazin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



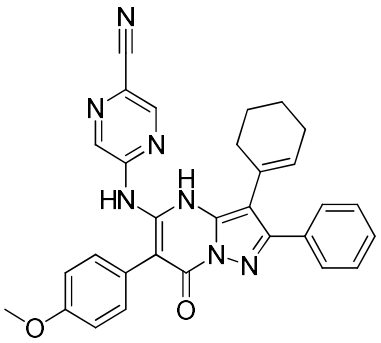
[00251] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,450 mmol) y pirazin-2-amina (86 mg, 0,900 mmol, 2 eq) y acetato de paladio (II) (111 mg, 0,495 mmol, 1,1 eq), Xantphos (312 mg, 0,540 mmol, 1,2 eq) y carbonato de sodio (323 mg, 0,990 mmol, 2,2 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 505,2 $(M+H)^+$.

[00252] Etapa F: Una solución de 3-ciclohexenil-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-*N*-(pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (150 mg, 0,30 mmol) en HCl 4 M/1,4-

dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano: metanol = 10:1 (10 mL) y se lavó con carbonato de sodio saturado (5 mL) dos veces hasta pH 8. La capa orgánica se concentró al vacío para dar 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(pirazin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)*-ona.

[00253] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 3,90 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,25 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 8,20 (dd, *J*=2,75, 1,22 Hz, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 6,04 (br. s., 1 H) 3,81 (s, 3H), 2,34 (br. s., 2 H), 2,05 (br. s., 2 H), 1,70 (d, *J*=4,88 Hz, 4 H). LC-MS: m/z 491,2 $(M+H)^+$.

[00254] Compuesto 159: 5-(3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo



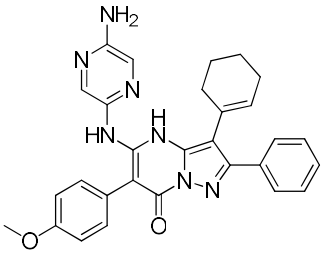
[00255] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (500 mg, 1,07 mmol), 5-aminopirazin-2-carbonitrilo (257 mg, 2,15 mmol), acetato de paladio (II) (48 mg, 0,214 mmol), Xantphos (124 mg, 0,214 mmol) y carbonato de sodio (230 mg, 0,215 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 530,2 $(M+H)^+$.

[00256] Etapa F: Una mezcla de 5-(3-ciclohexenil-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (170 mg, 0,321 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 8. La fase orgánica se

secó sobre sulfato de sodio para obtener 5-(3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo.

[00257] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,76 (br. s., 1 H), 10,15 (br. s., 1 H), 8,73 (s, 1 H) 8,44 (br. s., 1 H), 7,75 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 7,36 - 7,54 (m, 3 H), 7,28 (m, *J*=8,54 Hz, 2 H), 6,97 (m, *J*=8,55 Hz, 2 H), 5,92 (br. s., 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,25 (br. s., 2 H), 2,04 (br. s., 2 H), 1,68 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 516,2 $(M+H)^+$.

[00258] **Compuesto 160:** 5-((5-aminopirazin-2-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



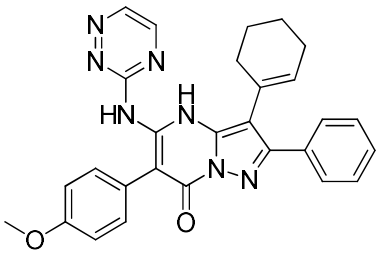
[00259] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (44 mg, 0,0998 mmol), pirazin-2,5-diamina (30 mg, 0,204 mmol), acetato de paladio (II) (22 mg, 0,0998 mmol), Xantphos (70 mg, 0,121 mmol) y carbonato de cesio (130 g, 0,4 mmol) en 1, 4-dioxano (6 mL) bajo calentamiento

a 110 °C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 520,2 $(M+H)^+$.

[00260] Etapa F: Una mezcla de *N*^{2}-(3-ciclohexenil-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirazin-2,5-diamina (90 mg, 0,18 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%), se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 5-(5-aminopirazin-2-ilamino)-3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)-ona*.

[00261] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44 – 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,33 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 – 7,07 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,04 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 506,2 $(M+H)^+$.

[00262] Compuesto 161: 5-((1,2,4-triazin-3-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



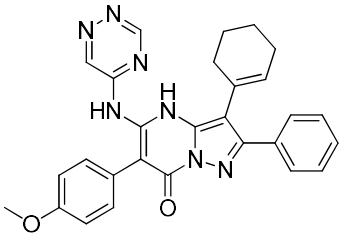
[00263] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,34 mmol) y 1,2,4-triazin-3-amina (65 mg, 0,68 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq), Xantphos (41 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (442 mg, 1,36 mmol, 4,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 505,9 $(M+H)^+$.

[00264] Etapa F: Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(1,2,4-triazin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (30 mg, 0,06 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00265] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 – 7,52 (m, 3H), 7,26 (d, J =8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,0

Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,21 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 492,0 $(M+H)^+$.

[00266] Compuesto 162: 5-((1,2,4-triazin-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



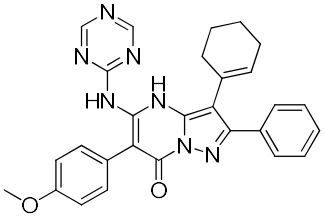
[00267] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-ciclohexenil-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (110 mg, 0,25 mmol), 1,2,4-triazin-5-amina (50 mg, 0,50 mmol), acetato de paladio (II) (28 mg, 0,125 mmol), Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (180 mg, 0,55 mmol) en 1, 4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 105 °C por irradiación de microondas durante 45 min bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 506,2 $(M+H)^+$.

[00268] Etapa F: Una mezcla de 3-ciclohexenil-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-*N*-(1,2,4-triazin-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,10 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución

de diclorometano (con metanol al 10%), se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 5-(1,2,4-triazin-5-ilamino)-3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)-ona*.

[00269] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,02 (s, 1H), 8,64 (br. s., 1H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 - 7,54 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,85 (br. s., 1H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (br. s., 2H), 2,05 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 492,2 $(M+H)^+$.

[00270] Compuesto 163: 5-((1,3,5-triazin-2-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

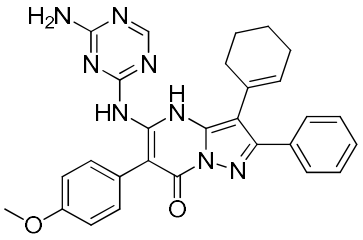


[00271] Una suspensión de 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (500 mg, 1,121 mmol) y 1,3,5-triazin-2-amina (323,2 mg, 3,364 mmol, 3 eq), $Pd(OAc)_2$ (50,3 mg, 0,224 mmol, 0,2 eq), Xantphos (259,5 mg, 0,453 mmol, 0,4 eq) y Cs_2CO_3 (1,09 g, 3,364 mmol, 3 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó hasta 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La reacción luego se

enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (20X3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título.

[00272] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 12,85 (br. s., 1 H), 8,85 (s, 2 H), 7,88 (d, J=6,18 Hz, 2 H), 7,76 (br. s., 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 7,08 (d, J=8,06 Hz, 2 H), 6,09(br. s., 1 H), 3,89 (s, 2 H), 2,37 (br. s., 2 H), 2,12 (br. s., 2 H), 1,77 (br. s., 3 H), 1,68 (br. s., 1 H), 1,23- 1,39 (m, 1 H). LC-MS: m/z 492,0 $(M+H)^+$.

[00273] Compuesto 164: 5-((4-amino-1,3,5-triazin-2-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



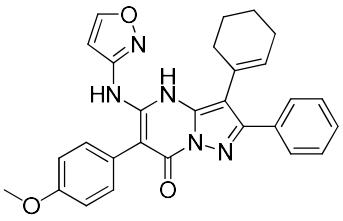
[00274] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (222 g, 0,5 mmol), 1,3,5-triazin-2,4-diamina (83 mg, 0,75 mmol, 1,5 eq.), $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 0,1 mmol, 0,2

eq.), Xantphos (115 mg, 0,2 mmol, 0,4 eq.) y Cs_2CO_3 (195 mg, 0,6 mmol, 12 eq.) en 1,4-dioxano (4 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 521,0 $(M+H)^+$.

[00275] Etapa F: La solución de *N*^{2}-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (80 mg, 0,15 mmol) en HCl-1,4-dioxano (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00276] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,28 (br. s., 1H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38 – 7,52 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,96 (br. s., 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 507,0 $(M+H)^+$.

[00277] Compuesto 165: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(isoxazol-3-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



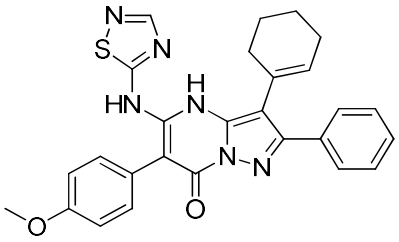
[00278] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,0 g, 2,24 mmol), isoxazol-3-amina (377,1 mg, 4,48 mmol) y diacetato de paladio (101,0 mg, 0,45 mmol), Xantphos (388,8 mg, 0,67 mmol) y carbonato de sodio (474,8 mg, 4,48 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 494,2 $(M+H)^+$.

[00279] Etapa F: Una solución de N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina (450 mg, 0,91 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a baja temperatura (<25°C) y NaHCO3 saturado (8 mL) se añadió para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(isoxazol-3-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00280] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 11,97 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,56 (m,

3H), 7,23- 7,37 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 - 7,13 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,28 (br. s., 2H), 2,03 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 480,2 $(M+H)^+$.

[00281] Compuesto 166: 5-((1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



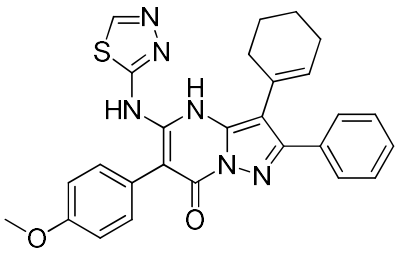
[00282] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (220 mg, 0,5 mmol), 1,2,4-tiadiazol-5-amina (101 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0,1 mmol, 0,2 eq), Xantphos (57,8 mg, 0,1 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (325 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 511,2 $(M+H)^+$.

[00283] Etapa F: Una solución de N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (51 mg, 0,1 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 30 °C durante

5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00284] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,29 – 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 – 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,95 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,24 (br. s., 4H), 1,74 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 497,1 $(M+H)^+$.

[00285] **Compuesto 167:** 5-((1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



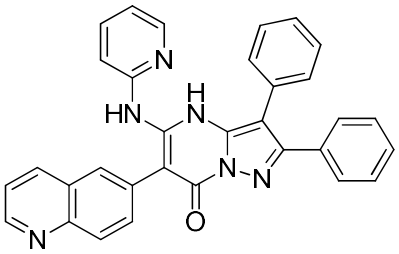
[00286] Etapa E estequiometría: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (446 mg, 1,0 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (101 mg, 1,0 mmol, 1 eq) y $Pd(OAc)_2$ (91,5 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq), Xantphos (115,6 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq) y Na_2CO_3 (212 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) en tolueno (40 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 5 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 511,2 $(M+H)^+$.

[00287] Etapa F: Una mezcla de N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (102 mg, 0,2 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para obtener el compuesto del título.

[00288] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,77 (br. s., 0,5H), 10,56 (br. s., 0,5H), 9,09 (br. s., 1 H), 7,74 (d, J=7,02 Hz, 2 H), 7,40 - 7,57 (m, 3 H), 7,31 (m, J=8,24 Hz, 2 H), 7,05 (m, J=8,55 Hz, 2 H), 6,03 (br. s., 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,29 (br. s., 2 H), 2,08 (br. s., 2 H), 1,70 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 497,1 $(M+H)^+$.

[00289] Los siguientes compuestos se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101, etapas E-F, a partir del 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina.

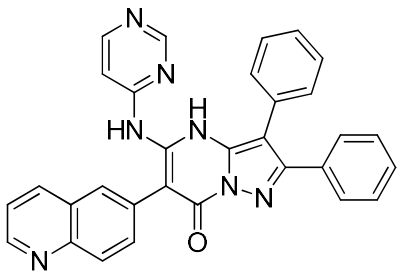
[00290] Compuesto 168: 2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00291] Una mezcla de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (250 mg, 0,541 mmol), piridin-2-amina (102 mg, 1,08 mmol), acetato de paladio (II) (121 mg, 0,541 mmol), Xantphos (296 mg, 0,541 mmol) y carbonato de cesio (354 mg, 1,08 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado y se calentó hasta 110 °C bajo microondas durante 1 hora para obtener 2, 3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00292] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 15,93 (br. s., 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,74 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 8,16 - 8,34 (m, 2 H), 8,07 (d, *J*=3,76 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 2 H), 7,60 (t, *J*=7,52 Hz, 4 H), 7,39 - 7,54 (m, 5 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 6,98 (s, 1 H). LC-MS: m/z 507,2 $(M+H)^+$.

[00293] Compuesto 169: 2,3-difenil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



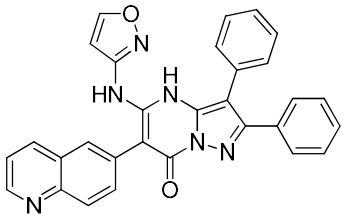
[00294] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (600 mg, 1,3 mmol), pirimidin-4-amina (148 mg, 1,56 mmol, 1,2 eq), $Pd(OAc)_2$ (43,7 mg, 0,19 mmol, 0,15 eq), Xantphos (112 mg, 0,19 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (844 mg, 2,6 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 110 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 521,9 $(M+H)^+$.

[00295] Etapa F: Una solución de 7-metoxi-2,3-difenil-N-(pirimidin-4-il)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (271 mg, 0,52 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00296] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 14,65 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,43 (m, 4H), 8,12 – 7,96 (m, 2H), 7,83 (d,

J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 4H), 7,19 (s, 1H). LC-MS: m/z 507,9 $(M+H)^+$.

[00297] Compuesto 170: 5-(isoxazol-3-ilamino)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



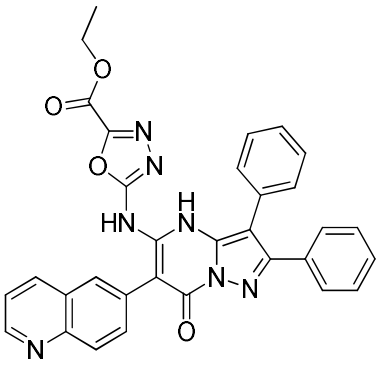
[00298] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (100 mg, 0,216 mmol), isoxazol-3-amina (92 mg, 0,432 mmol), acetato de paladio (II) (53 mg, 0,238 mmol), Xantphos (150 mg, 0,259 mmol) y carbonato de sodio (51 mg, 0,475 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 511,2 $(M+H)^+$.

[00299] Etapa F: Una mezcla de *N*-(7-metoxi-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina (90 mg, 0,097 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta

pH 8 para obtener 5-(isoxazol-3-ilamino)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7*(4H)*-ona.

[00300] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,39 (d, *J*=4,03 Hz, 1 H), 9,31 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J*=1,61 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,39 (d, *J*=8,87 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J*=8,87 Hz, 1 H), 8,17 (dd, *J*=8,33, 5,37 Hz, 1 H), 7,47-7,58 (m, 4 H), 7,31-7,46 (m, 6 H), 6,44 (bs, 1 H). LC-MS: m/z 497,2 $(M+H)^+$.

[00301] Compuesto 171: etil 5-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato

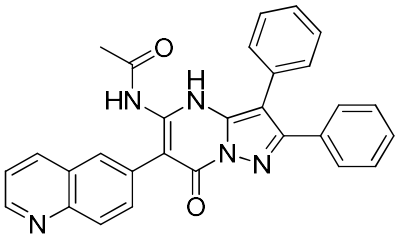


[00302] Una suspensión de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (200 mg, 0,43 mmol), etil 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato (135 mg, 0,86 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.), Xantphos(75 mg, 0,13 mmol, 0,3 eq.) y Cs_2CO_3 (282 mg, 0,87 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a

través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00303] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,55 (br. s., 1H), 9,10 (br. s., 1H), 8,85 (br. s., 1H), 8,31 (br. s., 1H), 8,15 – 8,23 (m, 1H), 8,04 – 8,15 (m, 1H), 7,84 (br. s., 1H), 7,42 – 7,60 (m, 4H), 7,38 (d, J = 6,2 Hz, 7H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 570,0 $(M+H)^+$.

[00304] **Compuesto 172:** N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida



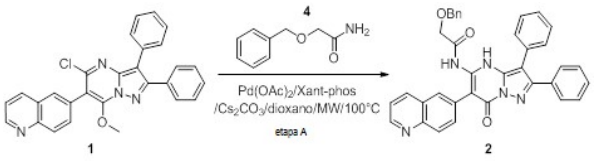
[00305] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (230 mg, 0,5 mmol) y acetamida (59 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq), Xantphos (116 mg, 0,2 mmol, 0,4 eq) y Cs_2CO_3 (325 mg, 1,0 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 586,2 $(M+H)^+$.

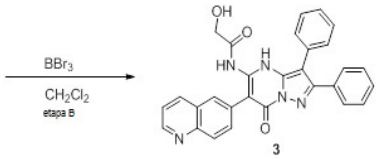
[00306] Etapa F: Una solución de N-(7-metoxi-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida

(100 mg, 0,21 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

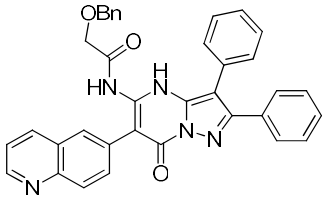
[00307] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,96 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 8,92 (br. s., 1H), 8,40 (br. s., 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,64 (m, 5H), 7,30 - 7,42 (m, 5H), 1,86 - 2,03 (m, 3H). LC-MS: m/z 472,0 $(M+H)^+$.

[00308] **Compuesto 173:** 2-hidroxi-N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida





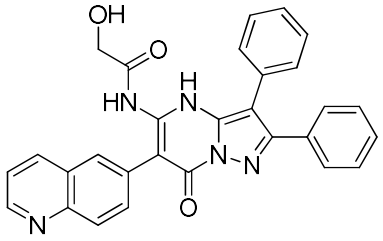
[00309] Etapa A: 2-(benciloxi)-N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida



[00310] Una suspensión de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (200 g, 0,43 mmol), 2-(benciloxi)acetamida (143 mg, 0,86 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.), Xantphos (75 mg, 0,13 mmol, 0,3 eq.) y Cs_2CO_3 (282 mg, 0,86 mmol, 2 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH = 10/1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (120 mg).

[00311] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,66 (br. s., 1H), 9,65 (br. s., 1H), 8,91 (br. s., 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 – 8,06 (m, 2H), 7,74 – 7,82 (m, 1H), 7,44 – 7,56 (m, 4H), 7,33– 7,44 (m, 7H), 7,13– 7,23 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (s, 2H). LC-MS: m/z 578,0 $(M+H)^+$.

[00312] Etapa B: 2-hidroxi-N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida

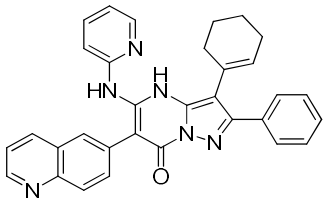


[00313] A una solución de 2-(benciloxi)-N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (90 mg, 0,156 mmol) en DCM (5 mL) se añadió BBr_3 (156 mg, 0,623 mmol, 4 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó con MeOH a 0 °C para obtener el compuesto del título.

[00314] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12,67 (br. s., 1H), 10,91 (br. s., 1H), 8,79 – 8,93 (m, 1H), 8,28 – 8,40 (m, 1H), 7,90 – 8,09 (m, 2H), 7,73- 7,85 (m, 1H), 7,26 – 7,56 (m, 11H), 6,20 (br. s., 1H), 3,85 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 487,9 $(M+H)^+$.

[00315] Los siguientes compuestos se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101, etapas E-F, a partir del 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina.

[00316] Compuesto 174: 3-ciclohexenil-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

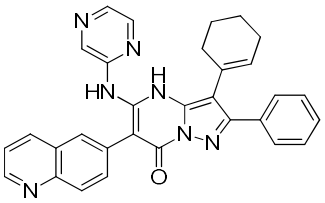


[00317] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-3-ciclohexenil-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (380 mg, 0,814 mmol), piridin-2-amina (153 mg, 1,63 mmol), acetato de paladio (II) (18 mg, 0,0814 mmol), Xantphos (45 mg, 0,0814 mmol) y carbonato de sodio (173 mg, 1,63 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 525,2 $(M+H)^+$.

[00318] Etapa F: Una mezcla de 7-metoxi-2,3-difenil-N-(pirazin-2-il)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (125 mg, 0,238 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 8. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio para obtener 3-ciclohexenil-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]-pirimidin-7(4H)-ona.

[00319] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 15,37 (br. s., 1 H), 9,35 (s, 1 H), 9,18 (br. s., 1 H), 8,87 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 8,18 - 8,36 (m, 3 H), 8,04 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J*=7,93, 4,88 Hz, 1 H), 7,81 (t, *J*=7,02 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,22 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 1 H), 6,11 (br. s., 1 H), 2,38 (br. s., 2 H), 2,09 (s, 2 H), 1,73 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 511,2 $(M+H)^+$.

[00320] **Compuesto 175:** 3-ciclohexenil-2-fenil-5-(pirazin-2-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

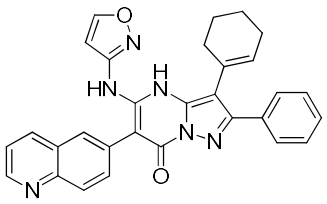


[00321] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-3-ciclohexenil-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (120 mg, 0,257 mmol), pirazin-2-amina (50 mg, 0,515 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,050 mmol), Xantphos (32 mg, 0,055 mmol) y carbonato de cesio (171 mg, 0,515 mmol) en 1, 4-dioxano (5 mL) bajo calentamiento a 110 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 526,2 $(M+H)^+$.

[00322] Etapa F: Una mezcla de 7-metoxi-2,3-difenil-*N*-(pirazin-2-il)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (70 mg, 0,133 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 8. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio para obtener 2,3-difenil-5-(pirazin-2-ilamino)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00323] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 14,04 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,94 (br. s., 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,41 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 7,81 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=7,32 Hz, 2 H), 7,57 (br. s., 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,44 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 2,36 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2 H), 1,72 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 512,2 $(M+H)^{+}$.

[00324] Compuesto 176: 3-ciclohexenil-5-(isoxazol-3-ilamino)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

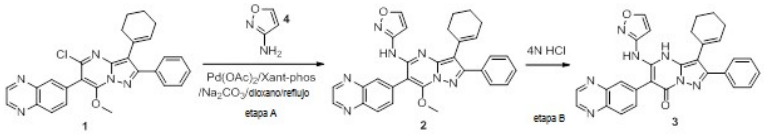


[00325] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-3-ciclohexenil-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (240 mg, 0,510 mmol), isoxazol-3-amina (218 mg, 1,02 mmol), acetato de paladio (II) (126 mg, 0,560 mmol), Xantphos (354 mg, 0,612 mmol) y carbonato de sodio (119 mg, 1,12 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) bajo calentamiento a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 515,2 $(M+H)^+$.

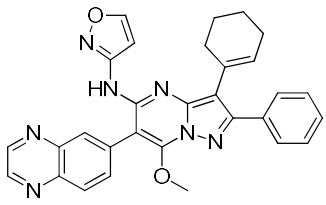
[00326] Etapa F: Una mezcla de N-(3-ciclohexenil-7-metoxi-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina (50 mg, 0,097 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se resolvió en solución de diclorometano (con metanol al 10%) y se alcalinizó con amoníaco acuoso hasta pH 8 para obtener 3-ciclohexenil-5-(isoxazol-3-ilamino)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00327] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,39 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H), 9,29 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,40 (d, *J*=8,86 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J*=8,86 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J*=8,19, 5,51 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H) 7,38-7,59 (m, 4 H), 7,36 (bs, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,06 (bs, 1 H), 2,30 (bs, 2 H), 2,06 (bs, 2 H), 1,70 (bs, 2 H) 1,23 (bs, 2 H). LC-MS: m/z 501,2 $(M+H)^+$.

[00328] **Compuesto 177:** 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(isoxazol-3-ilamino)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



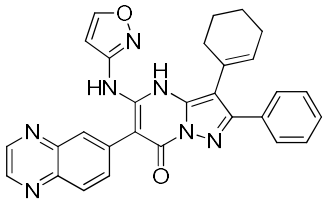
[00329] Etapa A: N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina



[00330] La solución de 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinoxalina (80 mg, 0,17 mmol), isoxazol-3-amina (43,1 mg, 0,51 mmol), diacetato de paladio (19,2 mg, 0,09 mmol), Xantphos (59,4

mg, 0,10 mmol) y carbonato de sodio (54,1 mg, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna flash (DCM:MeOH=30:1) para obtener N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina (12 mg) en forma de sólido amarillo. LC-MS: m/z 516,2 $(M+H)^+$.

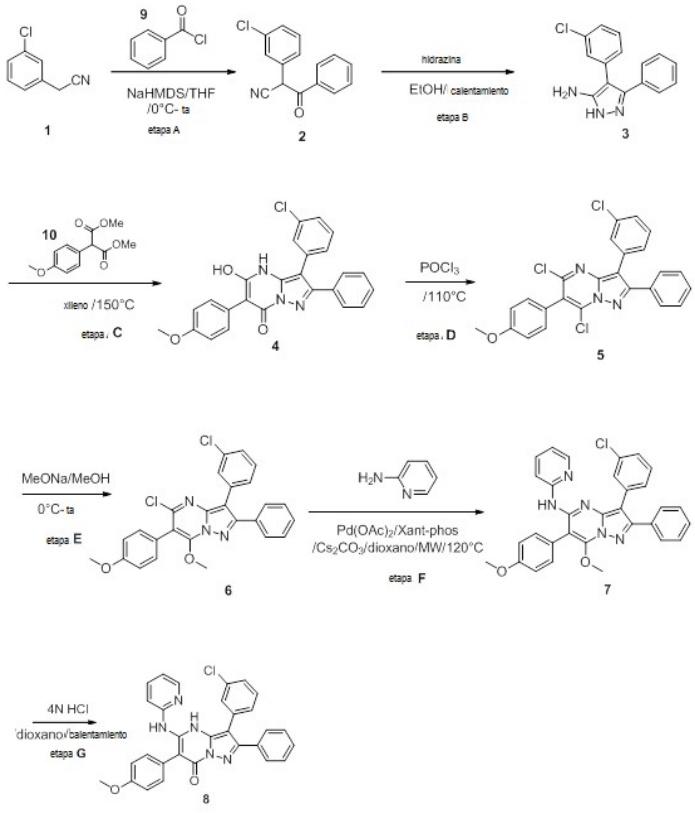
[00331] Etapa B: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(isoxazol-3-ilamino)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



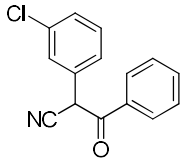
[00332] Una solución de N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina (12 mg, 0,02 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y NaHCO3 saturado (3 mL) se añadió para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(isoxazol-3-ilamino)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00333] ^{1}H RMN (TFA-d): δ 8,97 (s, 2H), 8,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 - 7,54 (m, 3H), 6,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 2,30 (br. s., 2H), 2,06 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,70 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 502,2 $(M+H)^{+}$.

[00334] **Compuesto 178:** 3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

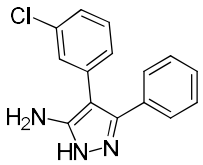


[00335] Etapa A: 2-(3-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo



[00336] A una solución de 2-(3-clorofenil)acetonitrilo (6,0 g, 39,58 mmol) en THF (40 mL) enfriado a −78 °C se añadió NaHMDS (29,7 mL, 59,37 mmol, 2,0 M en THF) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a −78 °C durante 1 hora. A continuación, cloruro de benzoílo (5,5 mL, 47,50 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción se neutralizó por NH4Cl saturado (150 mL), se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (60 mL) y salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener producto crudo (16 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00337] Etapa B: 4-(3-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

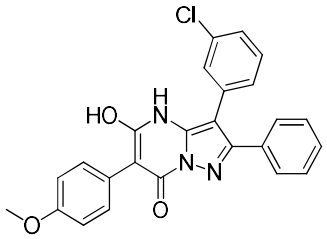


[00338] La solución de 2-(3-clorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (16 g, crudo) y NH_2NH_2 (11,5 mL, 237,48 mmol) en EtOH/AcOH (80 mL/20 mL) se agitó a 80 °C durante 6

horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con NaHCO3 saturado (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para obtener 4-(3-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,6 g) en forma de un sólido amarillo.

[00339] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,79 - 7,85 (m, 3H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,29 - 7,36 (m, 2H). LC-MS: m/z 270,1 $(M+H)^+$.

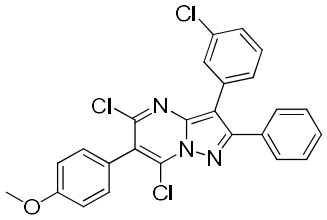
[00340] Etapa C: 3-(3-clorofenil)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00341] La suspensión de 4-(3-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,6 g, 5,93 mmol) y dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (1,7 g, 7,12 mmol) en xileno (30 mL) se agitó a 150 °C durante 12 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-

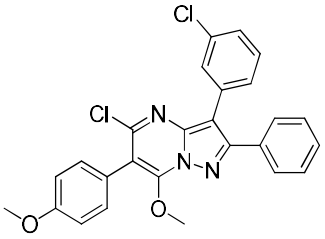
diona (830 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 444,1 $(M+H)^+$.

[00342] Etapa D: 5,7-dicloro-3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



[00343] La solución de 3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (800 mg, 1,80 mmol), N,N-dimetilanilina (436,8 mg, 3,60 mmol) y pentaclorofosforano (375,3 mg, 1,80 mmol) en POCl3 (8 mL) en un tubo sellado se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. El residuo se enfrió hasta 0 °C y se alcalinizó por adición de MeOH (6 mL). El precipitado se filtró para obtener 5,7-dicloro-3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (700 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 480,1 $(M+H)^+$.

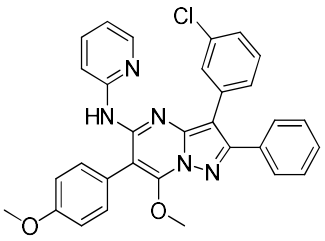
[00344] Etapa E: 5-cloro-3-(3-clorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



[00345] A la solución de 5,7-dicloro-3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (700 mg, 1,46 mmol) en DCM/MeOH (20 mL, 1:1) enfriado a 0 °C se añadió metanolato de sodio (0,9 mL, 5,0 M en metanol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. NH4Cl saturado (50 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla se extrajo con DCM (100 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo/DCM=20:1:1) para obtener 5-cloro-3-(3-clorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (520 mg) en forma de un sólido amarillo.

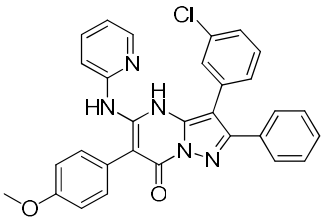
[00346] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,64 – 7,68 (m, 2H), 7,56 – 7,59 (m, 1H), 7,39 – 7,45 (m, 4H), 7,34 – 7,37 (m, 2H), 7,30 – 7,33 (m, 2H), 7,03- 7,08 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: m/z 476,1 $(M+H)^+$.

[00347] Etapa F: 3-(3-clorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[00348] La mezcla de 5-cloro-3-(3-clorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo-[1,5-a]pirimidina (120 mg, 0,25 mmol), piridin-2-amina (47,4 mg, 0,50 mmol), diacetato de paladio (28,3 mg, 0,13 mmol), Xantphos (72,9 mg, 0,13 mmol) y carbonato de cesio (123,1 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se hizo reaccionar en reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró con celite, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo /DCM/=6:1:1) para obtener 3-(3-clorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (78 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 534,2 $(M+H)^+$.

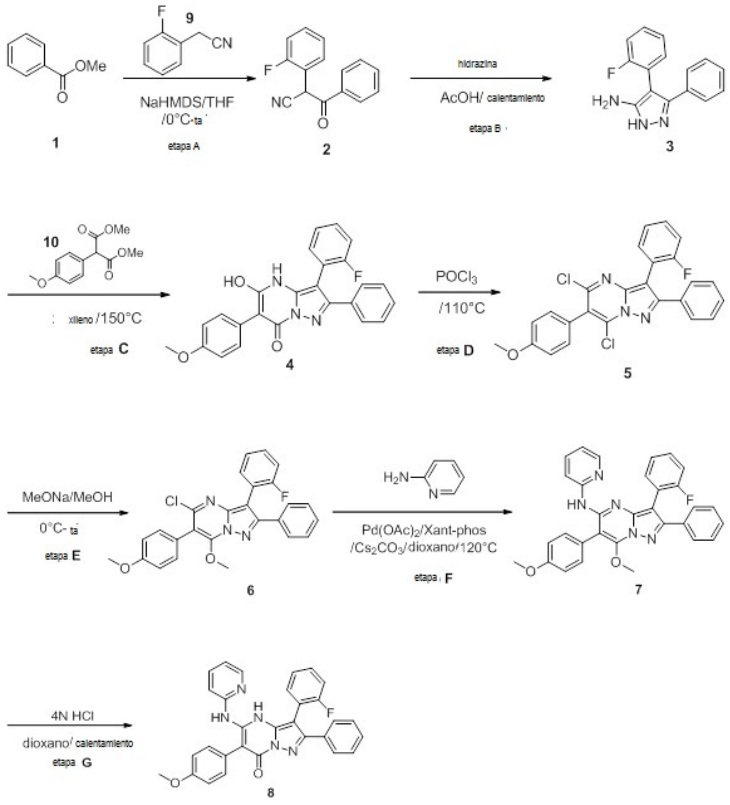
[00349] Etapa G: 3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



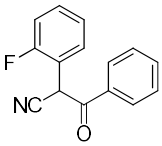
[00350] Una solución de 3-(3-clorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (70 mg, 0,13 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y NaHCO3 saturado (6 mL) se añadió para obtener 3-(3-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00351] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) : δ 15,73 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 4H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,30 - 7,38 (m, 4H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). LC-MS: m/z 520,3 $(M+H)^{+}$.

[00352] Compuesto 179: 3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



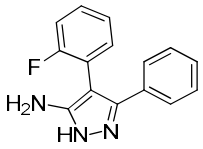
[00353] Etapa A: 2-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo



[00354] A una solución de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo (5,4 g, 40 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió gota a gota de LDA (26 mL, 52 mmol, 1,3 eq) a -78°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. A

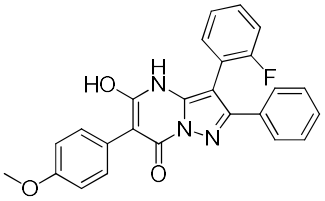
continuación, benzoato de metilo (6,0 g, 44 mmol, 1,1 eq) en THF (10 mL) se añadió lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se neutralizó con solución NH4Cl (30 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (12 g, crudo) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 240,1 $(M+H)^+$.

[00355] Etapa B: 4-(2-fluorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina



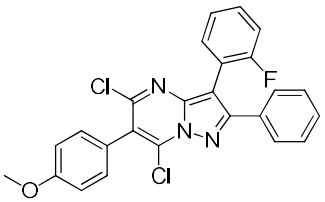
[00356] A una solución de 2-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (12 g, 40 mmol) en EtOH (80 mL) y AcOH (20 mL) se añadió hidrato de hidrazina (4,48 g, 80 mmol, 2,0 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 h. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se ajustó a 8~9 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/1) para obtener el producto deseado (1,3 g). LC-MS: m/z 254,1 $(M+H)^+$.

[00357] Etapa C: 3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00358] El dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (886 mg, 3,7 mol, 1,2 eq), 4-(2-fluorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (780 mg, 3,1 mol, 1,0 eq) y xileno (15 mL) se añadieron en la botella de 100 mL y se calentó hasta 150 ℃ durante 8 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con PE para obtener el producto deseado 3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 427,9 $(M+H)^+$.

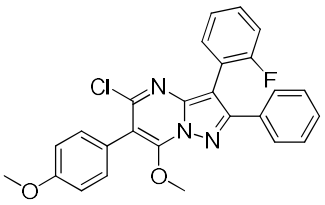
[00359] Etapa D: 5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



[00360] Una solución de 3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1,0 g, 2,3 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL) se

calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se añadió lentamente en MeOH (10 mL) y se filtró. La torta filtrante se lavó con MeOH para obtener el producto deseado 5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (890 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 464,1 $(M+H)^+$.

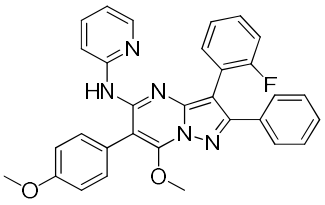
[00361] Etapa E: 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



[00362] A una solución de 5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (463 mg, 1 mmol) en DCM (10 mL) y MeOH (10 mL) enfriado a 0℃ se añadió gota a gota el metóxido de sodio (1 mL, 5 mol, 30% en MeOH). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 ℃ durante 0,5 h. La suspensión se neutralizó con solución NH4Cl (30 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/5) para obtener el producto deseado. 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-

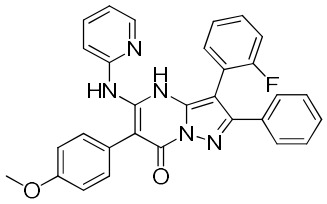
fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (390 mg). LC-MS: m/z 460,1 $(M+H)^+$.

[00363] Etapa F: 3-(2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[00364] Una suspensión de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (230 mg, 0,5 mmol), piridin-2-amina (94 mg, 1 mmol, 2,0 eq), $Pd(OAc)_2$ (22 mg, 0,1 mmol, 20% en moles), Xantphos (115 mg, 0,2 mmol, 40% en moles) y Cs_2CO_3 (325 mg, 1 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) en un vial de microondas de 10 mL se calentó a 100 ℃ bajo irradiación de microondas durante 1 h bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/4) para obtener el producto deseado 3-(2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (100 mg). LC-MS: m/z 518,2 $(M+H)^+$.

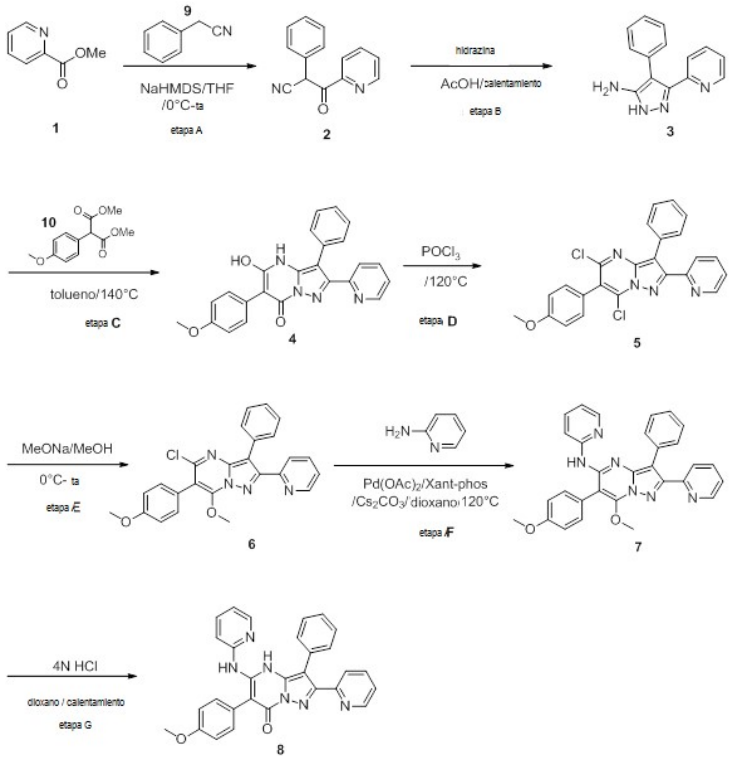
[00365] Etapa G: 3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



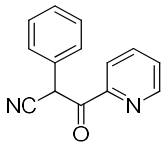
[00366] Una solución de 3-(2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (85 mg, 0,16 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 30 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00367] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 3H), 7,31 - 7,45 (m, 9H), 7,11 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 504,0 $(M+H)^+$.

[00368] Compuesto 180: 6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



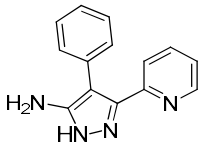
[00369] Etapa A: 3-oxo-2-fenil-3-(piridin-2-il)propanonitrilo



[00370] A una solución de picolinato de metilo (20 g, 0,15 mol) y 2-fenilacetonitrilo (20 g, 0,18 mol) en THF (200 mL) se añadió lentamente NaHDMS (80 mL, 2 mmol/ mL) a 0 ^{0}C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La

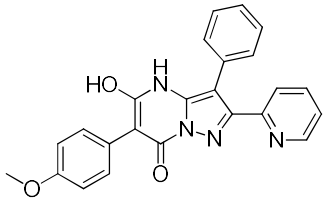
mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-oxo-2-fenil-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (crudo, 25 g). LC-MS: m/z 223,3 $(M+H)^+$.

[00371] Etapa B: 4-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina



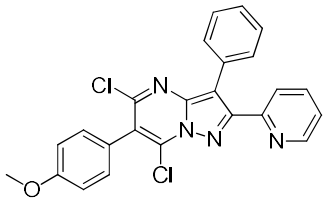
[00372] A una solución de 3-oxo-2-fenil-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (25 g, 0,126 mol) en EtOH (200 mL) se añadió AcOH (20 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 10 minutos y luego monohidrato de hidrazina (7 g, 0,138 mol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 60 °C. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=2:1) para dar 4-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (3 g). LC-MS: m/z 237,2 $(M+H)^+$.

[00373] Etapa C: 6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona



[00374] Una solución de 4-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (1,5 g, 6,35 mmol) y dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (1,67 g, 7,0 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó hasta 140 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró para dar 6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (1,2 g). LC-MS: m/z 411,2 $(M+H)^+$.

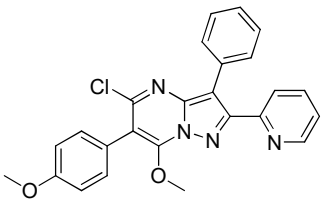
[00375] Etapa D: 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



[00376] Una solución de 6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (1 g, 2,44 mmol) en $POCl_3$ (15 mL) en un tubo sellado se calentó hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se

enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se ajustó hasta pH=7 por adición de solución saturada de NaHCO3, se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3), se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=10:1) para dar 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (900 mg). LC-MS: m/z 447,3 $(M+H)^+$.

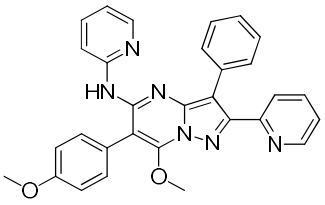
[00377] Etapa E: 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



[00378] A una solución de 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (900 mg, 2,0 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió NaOMe (0,5 mL, 5,0 mmol/mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se ajustó hasta pH=7 por adición de solución 1 N de HCl. A continuación, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-

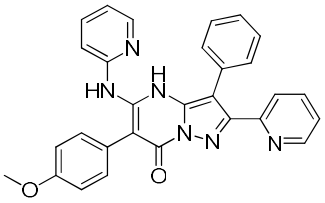
il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (500 mg). LC-MS: m/z 443,4 $(M+H)^+$.

[00379] Etapa F: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-N,2-di(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[00380] Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,34 mmol), piridin-2-amina (35 mg,0,37 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7,6 mg, 0,034 mmol), Xantphos (40 mg, 0,068 mmol) y Cs_2CO_3 (222 mg) en dioxano (5 mL) se calentó hasta 120 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo DCM/MeOH=20:1) para dar el producto deseado (crudo, 80 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

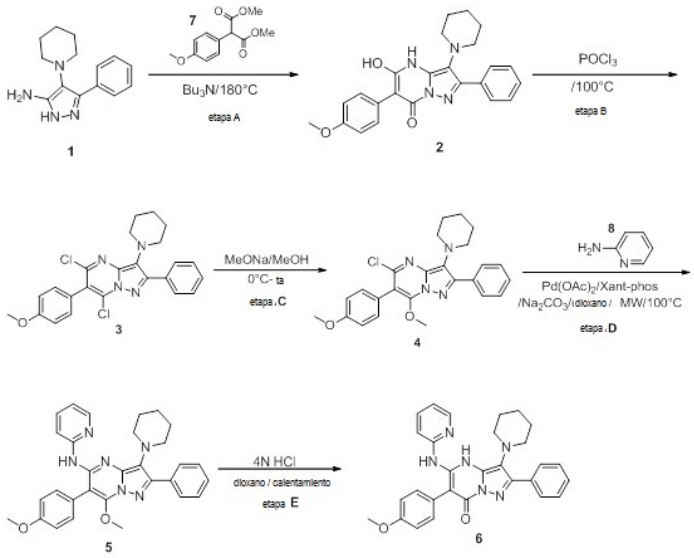
[00381] Etapa G: 6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



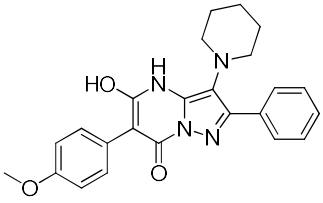
[00382] A una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-N,2-di(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (crudo 80 mg) en MeOH (5 mL) se añadió HCl en dioxano (5 mL, 4 mmol/mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se alcalinizó con NaHCO3 saturado para dar el producto deseado 6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00383] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 15,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,98 – 8,10 (m, 1H), 7,92 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45 – 7,60 (m, 4H), 7,27 – 7,45 (m, 5H), 7,00 – 7,14 (m, 3H), 3,84 (s, 3H). LC-MS: m/z 487,2 $(M+H)^{+}$.

[00384] Compuesto 181: 6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



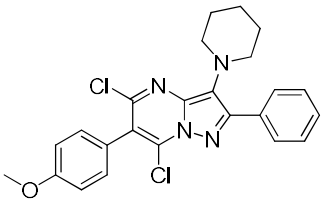
[00385] Etapa A: 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00386] Una suspensión de 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (2 g, 8,254 mmol) y dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (2,95 g, 12,38 mmol) en tributilamina (25 mL) se calentó hasta 180 °C durante 2,5 horas bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó con éter de petróleo. Los precipitados se filtró y se lavó con EtOAc para obtener 5-hidroxi-6-(4-

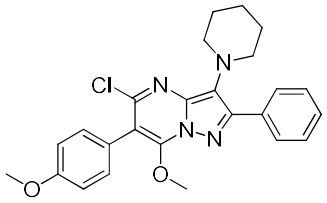
metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (3 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 417,2 $(M+H)^+$.

[00387] Etapa B: 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



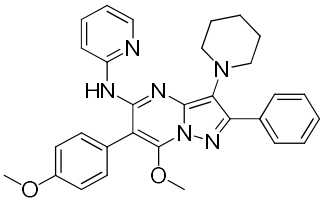
[00388] La solución de 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (3 g, 7,203 mmol) en $POCl_3$ (30 mL) se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para remover $POCl_3$. El residuo se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3X30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener producto crudo (2,5g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 453,1 $(M+H)^+$.

[00389] Etapa C: 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



[00390] A una solución de 5,7-dicloro-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (1 g, 2,4 mmol) en metanol (20 mL) se añadió MeONa (30% en peso en metanol, 1,3 mL, 7,2 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 3 horas. La reacción se neutralizó con agua helada a 0 °C, se diluyó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH=30:1) para obtener 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (550 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 449,2 $(M+H)^+$.

[00391] Etapa D: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

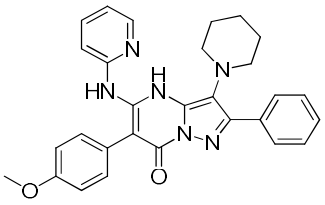


[00392] Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,446 mmol), piridin-2-amina (125 mg, 12,38 mmol, 3 eq), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,089 mmol, 0,2 eq), Xantphos (103 mg, 0,178 mmol, 0,4 eq) y Na_2CO_3 (188 mg, 1,782 mmol, 4 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó y se calentó hasta 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (2X30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por pre-TLC (eluyendo DCM/MeOH=20:1) para obtener 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (80 mg) en forma de un sólido blanco.

[00393] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J=5,64 Hz, 1 H), 8,21 - 8,38 (m, 2 H), 8,07 (d, J=7,25 Hz, 2 H), 7,36 - 7,60 (m,6 H), 7,16 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H),

3,51 (br. s., 4 H), 1,80 (br. s., 4 H), 1,60 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 507,2 $(M+H)^+$.

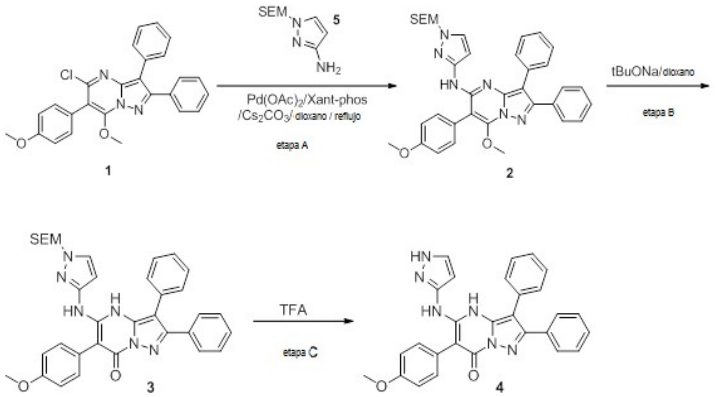
[00394] Etapa E: 6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00395] Una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (100 mg, 0,198 mmol) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en NH_3 7 N en metanol y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00396] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,31 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=7,63 Hz, 2 H), 7,94 (t, J=7,32 Hz, 1 H), 7,41 - 7,53 (m, 4 H), 7,34 (m, J=8,55 Hz, 2 H), 7,19 (t, J=6,26 Hz, 1 H), 7,03 (m, J=8,55 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,20 (br. s., 4 H), 1,73 (br. s., 4 H), 1,53- 1,68 (m, 2 H). LC-MS: m/z 493,4 $(M+H)^+$.

[00397] Compuesto 182: 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00398] Etapa A: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

[00399] Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (500 mg, 1,1 mmol) y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (314 mg, 1,47 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 0,16 mmol), Xantphos (98 mg, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (740 mg, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas bajo atmósfera de N2. La reacción se controló con LC-MS hasta la conversión completa del material de partida. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con

DCM:MeOH = 40:1 para obtener el Intermediario **2** (500 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 619,5 $(M+H)^+$.

[00400] Etapa B: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

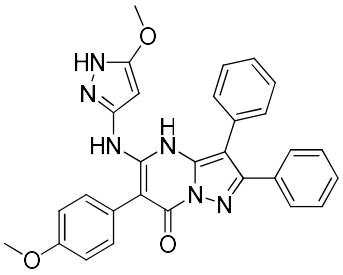
[00401] El Intermediario 2 (500 mg, 0,81 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (155 mg, 1,62 mmol) en dioxano se agitó a 110 °C durante 1 h bajo MW. La mezcla se acidificó hasta pH=7 y se concentró para dar el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 605,3 $(M+H)^+$.

[00402] Etapa C: 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

[00403] El Intermediario 3 (300 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró para dar el producto crudo que se añadió en agua amoniacal (5 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado.

[00404] 1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,46 (s, 1H), 12,67 (br. s., 1H), 8,96 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,47 – 7,58 (m, 4H), 7,35 – 7,43 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,00 – 6,09 (m, 1H), 3,84 (s, 3H). LC-MS: m/z 475,5 $(M+H)^+$.

[00405] Compuesto 183: 5-((5-metoxi-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00406] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 182 usando el Intermediario 5 como 5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-amina en la etapa A.

[00407] Etapa A: Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (441 mg, 1 mmol), 5-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (243 mg, 1 mmol, 1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (44,8 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq.), Xantphos (57,8 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.) y Cs_2CO_3 (650 mg, 2 mmol, 2 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 110 °C durante 16 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 649,4 $(M+H)^+$

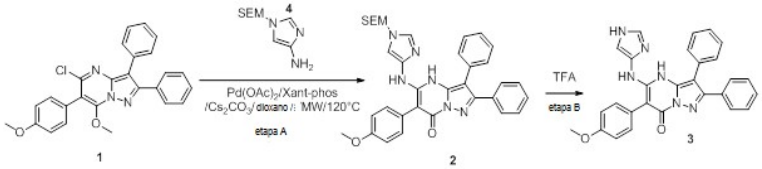
[00408] Etapa B: Una mezcla de 7-metoxi-N-(5-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (800 mg, 1,23 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (197 mg, 4,9 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se acidificó hasta pH=7 y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 40:1) para obtener 5-((5-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (300 mg) en forma de sólido gris. LC-MS: m/z 635,3 $(M+H)^+$.

[00409] Etapa C: Una solución de 5-((5-metoxi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,19 mmol) en HCl 4 M en dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

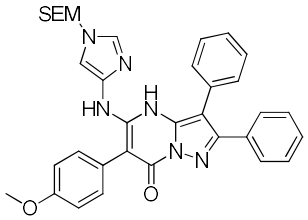
[00410] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,49 - 7,66 (m, 3H), 7,45 (br. s., 3H), 7,37 (br. s., 4H), 7,31 (br. s., 4H), 7,06

(br. s., 2H), 5,27 (br. s., 1H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). LC-MS: m/z 505,5 $(M+H)^+$.

[00411] Compuesto 184: 5-((1H-imidazol-4-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



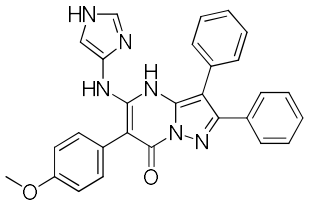
[00412] Etapa A: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00413] Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (300 mg, 0,68 mmol), 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-amina (289,7 mg, 1,36 mmol), diacetato de paladio (30,5 mg, 0,14 mmol), Xantphos (117,8 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (486,6 mg, 1,49 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se hizo reaccionar en reactor de microondas a 120 °C durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se

filtró con celite, se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con NH4Cl saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por pre-TLC (DCM:MeOH=40:1) para obtener 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (110 mg, sólido amarillo) y 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, sólido amarillo). LC-MS: m/z 605,3 $(M+H)^+$.

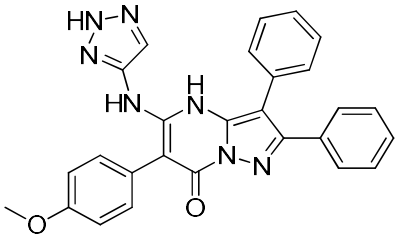
[00414] Etapa B: 5-((1H-imidazol-4-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00415] A la solución de 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, 0,1 mmol) en DCM (1,5 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió TFA (1,5 mL) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se concentró y NaOH (1 M) se añadió hasta pH>7 para obtener producto puro.

[00416] ^{1}H RMN (TFA-d): δ 8,54 (s, 1H), 7,41 – 7,67 (m, 11H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H). LC-MS: m/z 475,4 $(M+H)^+$.

[00417] **Compuesto 185:** 5-((2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00418] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 182 usando el Intermediario 5 como 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina en la etapa A.

[00419] Etapa A: Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (50 mg, 0,11 mmol), 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H- 1,2,3-triazol-4-amina (31 mg, 0,147 mmol, 1,3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (5,1 mg, 0,027 mmol, 0,2 eq.), Xantphos (13,1 mg, 0,027 mmol, 0,2 eq.) y Cs_2CO_3 (66,7 mg, 0,283 mmol, 2,5 eq.) en dioxano (6 mL) se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N2 en microondas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó

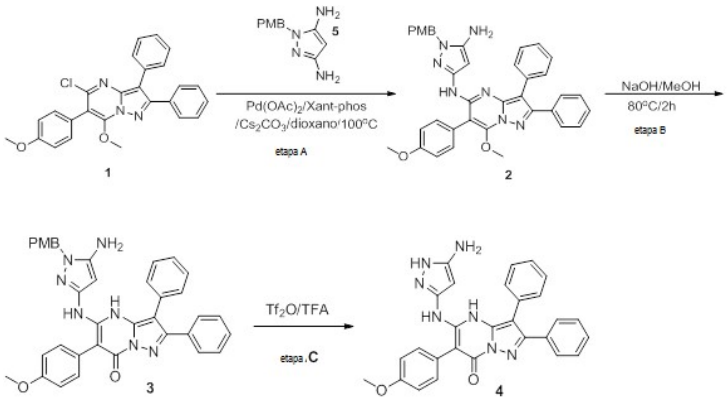
por cromatografía flash (PE:EA = 2/1) para obtener 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (30 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 619,9 $(M+H)^+$.

[00420] Etapa B: Una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (110 mg, 0,18 mmol) y KO^tBu (50 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a reflujo durante 2 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío para obtener 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-((2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 605,9 $(M+H)^+$.

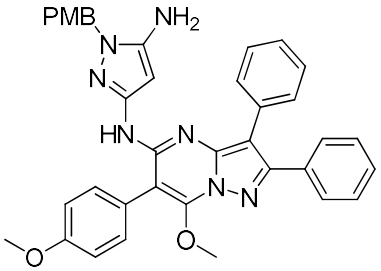
[00421] Etapa C: Una solución de 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-((2-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg, 0,21 mmol) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se alcalinizó con $NH_3.H_2O$ hasta pH=8 y se concentró para obtener el compuesto del título.

[00422] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,44 - 7,62 (m, 5H), 7,24 - 7,43 (m, 9H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 476,3 $(M+H)^+$.

[00423] **Compuesto 186:** 5-((5-amino-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



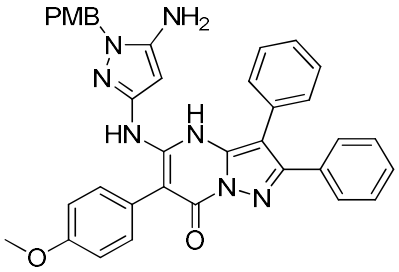
[00424] Etapa A: N3-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-diamina



[00425] Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]-pirimidina (300 mg, 0,68 mmol), 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-diamina

(296 mg, 1,36 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (30 mg, 0,14 mmol, 0,2 eq.), Xantphos (156 mg, 0,27 mmol, 0,4 eq.) y Cs_2CO_3 (441 mg, 1,36 mmol, 2 eq.) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 100 °C durante 16 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (DCM:MeOH = 50/1) para obtener N3-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-diamina (220 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 625,5 $(M+H)^+$.

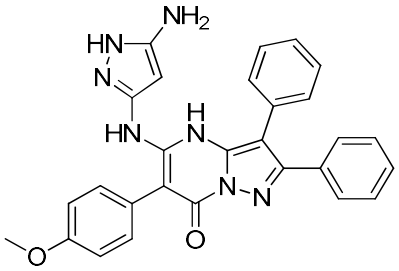
[00426] Etapa B: 5-((5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00427] Una solución de N3-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-diamina (160 mg, 0,26 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió 4N NaOH en MeOH (4 mL) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se dividió en agua (30 mL) y EA (50 mL). La capa de acetato de etilo se secó y se

concentró para dar 5-((5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (20 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 610,5 $(M+H)^+$.

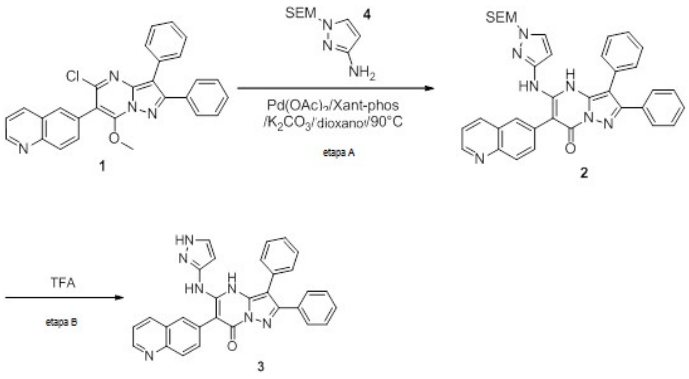
[00428] Etapa C: 5-((5-amino-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



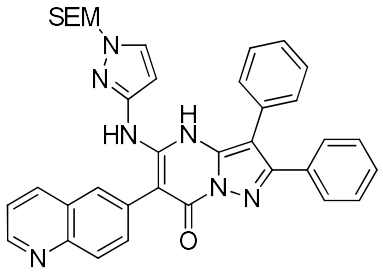
[00429] A una 5-((5-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (20 mg, 0,03 mmol) en TFA (2 mL) se añadió TPh_2O (0,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró a menos de 40 °C para dar el compuesto del título.

[00430] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,94 (br. s., 1H), 11,27 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 4H), 7,31 - 7,40 (m, 6H), 7,21 - 7,30 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 - 7,06 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,25 (br. s., 2H), 5,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 490,1 $(M+H)^+$.

[00431] Compuesto 187: 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



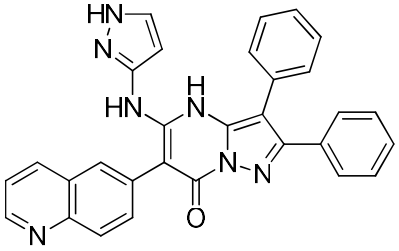
[00432] Etapa A: 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00433] Una suspensión de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (300 mg, 0,65 mmol), 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (166 mg, 0,78 mmol, 1,2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (30 mg, 0,13 mmol, 0,2 eq.), Xantphos (28 mg, 0,13 mmol, 0,2 eq.) y K_2CO_3 (147 g, 1,30 mmol, 2,0 eq.) en dioxano (10 mL) se agitó a 90 °C durante 4 hora. La mezcla se filtró a través de celite

y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EA/DCM = 10/1/1) para obtener 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (90 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 625,9 $(M+H)^+$.

[00434] Etapa B: 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

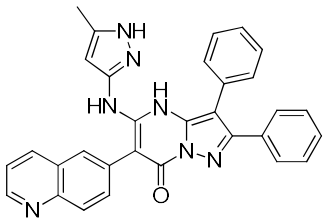


[00435] Una solución de 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (90 mg, 0,14 mmol) en TFA (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. La mezcla se alcalinizó con amoníaco hasta pH=8 y se concentró para dar el producto crudo para obtener el compuesto del título.

[00436] ^{1}H RMN (TFA-d): δ 9,32 (br. s., 1H), 9,25 (br. s., 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,43 (br. s., 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,80 (br. s., 2H), 7,64 (s,

3H), 7,68 (s, 2H), 7,57 (br. s., 4H), 6,27 (br. s., 1H). LC-MS: m/z 496,2 $(M+H)^+$.

[00437] Compuesto 188: 5-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



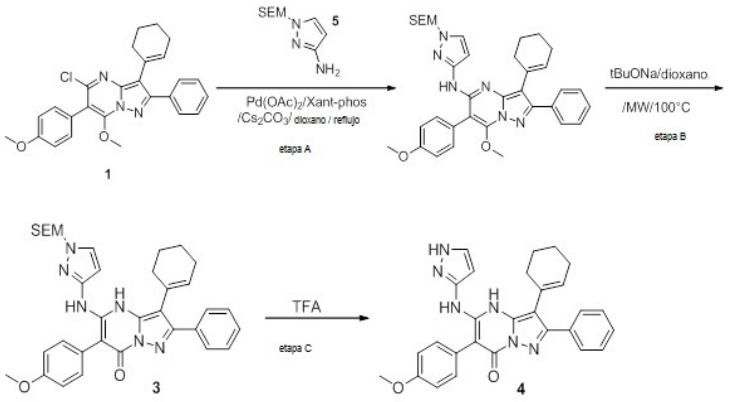
[00438] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 182 usando el Intermediario 1 en forma de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina y el Intermediario 5 como 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina en la etapa A.

[00439] Etapa E estequiometría: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (200 mg, 0,432 mmol), 5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (147 mg,0,65 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,043 mmol), Xantphos (50 mg, 0,086 mmol), Cs_2CO_3 (281 mg, 0,86 mmol) en dioxano (15 mL) bajo calentamiento hasta 110 °C durante la noche bajo N_2. LC-MS: m/z 640,3 $(M+H)^+$.

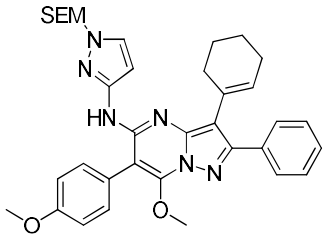
[00440] Etapa F: A una solución de 5-((5-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, 0,63 mmol) en DCM (90 mL) se añadió TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se alcalinizó con amoníaco (4 mL) y se concentró para dar el producto deseado.

[00441] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,65 (br. s., 1H), 12,35 (br. s., 1H), 9,15 (br. s., 1H), 8,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,59 (m, 4H), 7,26 – 7,47 (m, 5H), 5,74 (s, 1H), 2,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 509,9 $(M+H)^+$.

[00442] Compuesto 189: 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



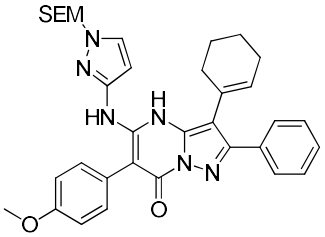
[00443] Etapa A: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[00444] Una mezcla de 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (300 mg, 0,67 mmol), 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (430,8 mg, 2,02 mmol), diacetato de paladio (30,2 mg, 0,13 mmol), Xantphos (116,8 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (438,4 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se hizo reaccionar en reactor de microondas a 100 °C bajo atmósfera de N2 durante 45 minutos. Después del

enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se filtró con celite, se lavó con NH4Cl acuoso (30 mL) y salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo= 4:1) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (220 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 623,3 $(M+H)^+$.

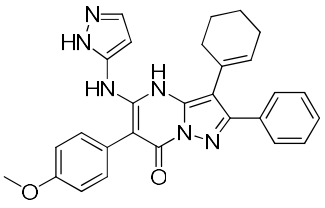
[00445] Etapa B: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00446] La solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (220 mg, 0,35 mmol), ter-butóxido de sodio(67,9 mg, 0,71 mmol) y agua (3 gotas) en 1,4-dioxano (8 mL) se hizo reaccionar en reactor de microondas a 100 °C

durante 1,5 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. MeOH (4 mL) se añadió al residuo y el precipitado se filtró, se lavó con MeOH (4 mL) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 609,3 $(M+H)^+$.

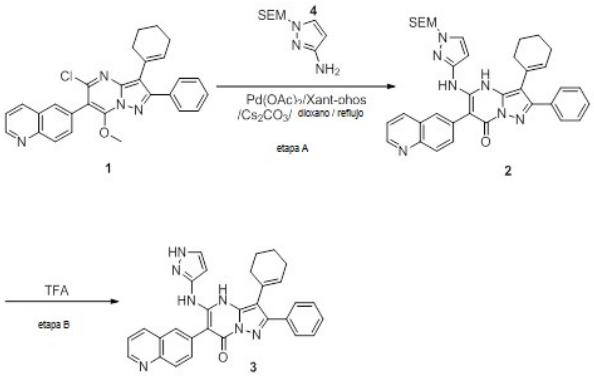
[00447] Etapa C: 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



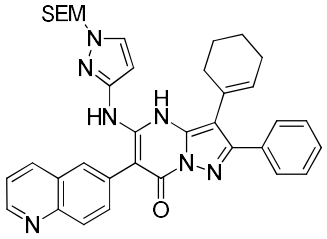
[00448] La solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg, 0,21 mmol) en TFA/DCM (2 mL/1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas para obtener 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00449] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,30 (s, 1H), 12,77 (br. s., 1H), 8,90 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,14 (s, 0,5H), 6,97 - 7,08 (m, 2,5H), 6,09 (s, 1H), 6,01 (br. s., 1H), 3,80 - 3,88 (m, 3H), 2,38 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,61 - 1,83 (m, 4H). LC-MS: m/z 479,1 $(M+H)^+$.

[00450] Compuesto 190: 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

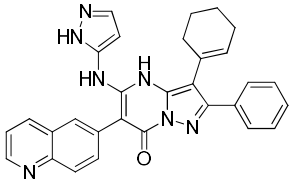


[00451] Etapa A: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00452] Una suspensión de 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (350 mg, 0,8 mmol) y 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (356,4 mg, 1,7 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (206,3 mg, 0,9 mmol), Xantphos (579,9 mg, 1,0 mmol) y Cs_2CO_3 (597,7 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 12 horas bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró con celite, se diluyó con DCM (60 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna flash (DCM:MeOH=25:1) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (160 mg) en forma de un sólido marrón. LC-MS: m/z 630,3 $(M+H)^+$.

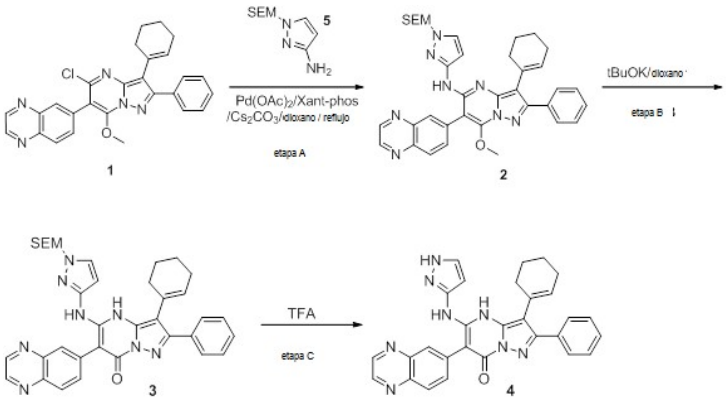
[00453] Etapa B: 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



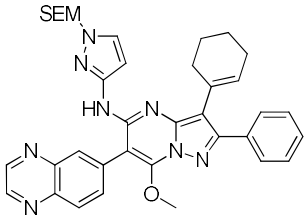
[00454] A la solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (60 mg, 0,1 mmol) en DCM (1 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió TFA (2 mL) gota a gota. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y NH_4OH (5 mL) se añadió para obtener 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00455] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,37 (br. s., 1H), 9,13 (br. s., 1H), 8,88 - 8,98 (m, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 4H), 7,33- 7,63 (m, 5H), 6,02 (br. s., 2H), 2,38 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,72 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 500,2 $(M+H)^+$.

[00456] Compuesto 191: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



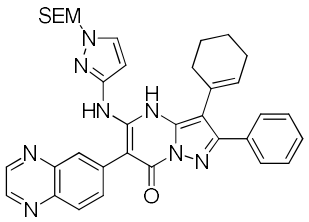
[00457] Etapa A: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[00458] Una mezcla de 6-(5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinoxalina (150 mg, 0,32 mmol), 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (137,0 mg, 0,65 mmol), diacetato de paladio (14,5 mg, 0,05 mmol), Xantphos (55,5 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (209,5 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se hizo reaccionar en reactor de microondas a 100 °C bajo atmósfera de N2 durante 45 minutos. Después del

enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se filtró con celite, se lavó con NH4Cl acuoso (30 mL) y salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=30:1) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (80 mg) en forma de un sólido marrón. LC-MS: m/z 645,3 $(M+H)^+$.

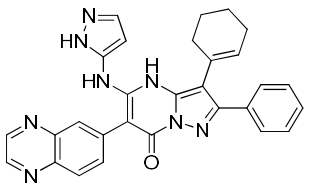
[00459] Etapa B: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00460] La solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (80 mg, 0,1 mmol) y ^{t}BuOK (83,5 mg, 0,7 mmol) en dioxano/H_2O (6 mL/1 mL) se agitó a 100 °C durante 8 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (60 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep

(DCM:MeOH=15:1) para obtener sólido amarillo (50 mg). LC-MS: m/z 631,3 $(M+H)^+$.

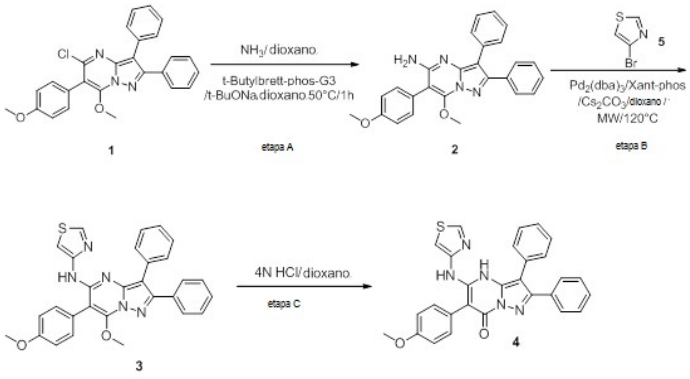
[00461] Etapa C: 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



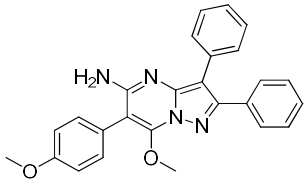
[00462] A la solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)-5-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,05 mmol) en DCM (1,5 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió TFA (1,5 mL) gota a gota. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y NH_4OH (5 mL) se añadió para obtener 5-((1H-pirazol-5-il)amino)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00463] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13,38 (br. s., 1H), 12,83 (br. s., 1H), 9,29 (br. s., 1H), 8,97 (s, 2H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 7,45 – 7,52 (m, 2H), 7,37 – 7,44 (m, 1H), 6,04 (br. s., 1H), 5,97 (br. s., 1H), 2,39 (br. s., 2H), 2,03– 2,11 (m, 2H), 1,72 (d, J = 4,0 Hz, 5H). LC-MS: m/z 501,2 $(M+H)^+$.

[00464] Compuesto 192: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(tiazol-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00465] Etapa A: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



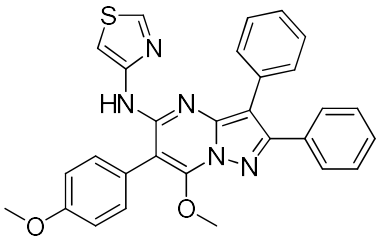
[00466] Una suspensión de Intermediario 1 (880 mg, 2 mmol), NH_3/dioxano (0,4

[00467] N, 15 mL, 6,0 mmol, 3 eq) y tBuBrettPhos Pd G3 (540 mg, 0,4 mmol, 0,2 eq), tBuBrettPhos (98 mg, 0. 2 mmol, 0,1 eq), t-BuONa (580 mg, 6 mmol, 3,0 eq) y 1,4-dioxano (4 mL) en un vial de microondas de 25 mL bajo atmósfera de N2. El vial se selló y se calentó durante 1 h a una temperatura constante de 50℃. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en

columna de gel de sílice (DCM/MeOH=20:1) para obtener el Intermediario 2 (400 mg).

[00468] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,47 – 7,56 (m, 2H), 7,29 – 7,43 (m, 10H), 7,19 – 7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,48 – 5,96 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 423,2 $(M+H)^+$.

[00469] Etapa B: N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)tiazol-4-amina



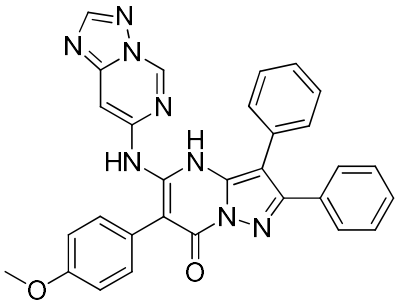
[00470] Una suspensión de Intermediario 2 (84 mg, 0,2 mmol), 4-bromotiazol (164 mg, 1,0 mmol, 5 eq), tBuBrettPhos Pd G3 (54 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq), tBuBrettPhos (9,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq), t-BuONa (58 mg, 0,6 mmol, 3,0 eq) y 1,4-dioxano (2 mL) en un vial de microondas de 10 mL bajo atmósfera de N2. El vial se selló y se calentó durante 1 h a una temperatura constante de 80 ℃. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (DCM/MeOH=20:1) para dar el Intermediario 3 (40 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 406,1 $(M+H)^+$.

[00471] Etapa C: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(tiazol-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

[00472] Una mezcla de Intermediario 3 (40 mg, 0,08 mmol) en HCl/dioxano (5 mL, 1 N) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado 4.

[00473] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 4H), 7,35 - 7,44 (m, 6H), 7,28 - 7,34 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 - 7,09 (m, J = 9,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). LC-MS: m/z 492,1 $(M+H)^+$.

[00474] Compuesto 152: 5-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilamino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



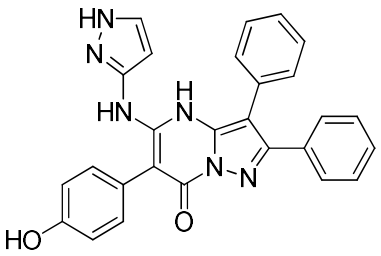
[00475] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos para preparar el compuesto 192, etapa B-C, a partir del 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina.

[00476] Etapa B estequiometría: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (210 mg, 0,5 mmol), 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (135 mg, 0,9 mmol), $Pd(OAc)_2$ (62 mg, 0,25 mmol, 0,5 eq.), Xantphos (310 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y Cs_2CO_3 (500 mg, 1,5 mmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) bajo calentamiento a 100 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. LC-MS: m/z 541,2 $(M+H)^+$.

[00477] Etapa C: La solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-amina (100 mg, 0,19 mmol) en HCl-1,4-dioxano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00478] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,73 (br. s., 1H), 9,59 (br. s., 1H), 9,33 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43- 7,65 (m, 5H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,12 (s., 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H). LC-MS: m/z 527,2 $(M+H)^+$.

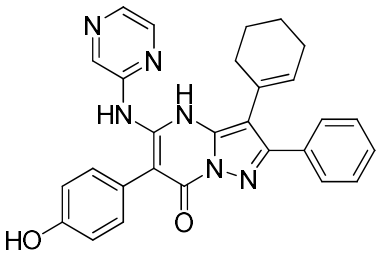
[00479] Compuesto 193: 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00480] A una solución de 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (Compuesto 182, 50 mg, 0,11 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió una solución de BBr_3 (40 mg, 0,16 mmol, 1,5 eq) en DCM (0,5 mL) a -78℃. La mezcla de reacción se agitó a 0℃ durante 2 h. La suspensión se neutralizó con MeOH a -78℃ y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00481] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,45 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,08 (s,1H). LC-MS: m/z 461,7 $(M+H)^+$.

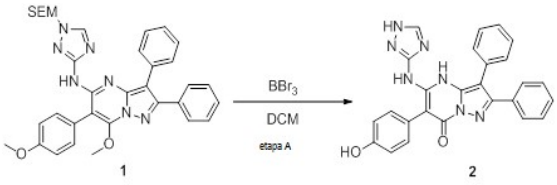
[00482] **Compuesto 194:** 3-ciclohexenil-6-(4-hidroxifenil)-2-fenil-5-(pirazin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00483] Una mezcla de 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(pirazin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (compuesto 158, 100 mg, 0,204 mmol) y BBr_3 (1M en diclorometano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con metanol a 0 °C para obtener 3-ciclohexenil-6-(4-hidroxifenil)-2-fenil-5-(pirazin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00484] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,87 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,24 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,73 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 7,39 – 7,52 (m, 3 H), 7,20 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H), 6,85 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 6,04 (br. s., 1 H), 2,33 (br. s., 2 H), 2,04 (br. s., 2 H), 1,59 – 1,77 (m, 4 H). LC-MS: m/z 477,2 $(M+H)^+$.

[00485] Compuesto 195: 5-((1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

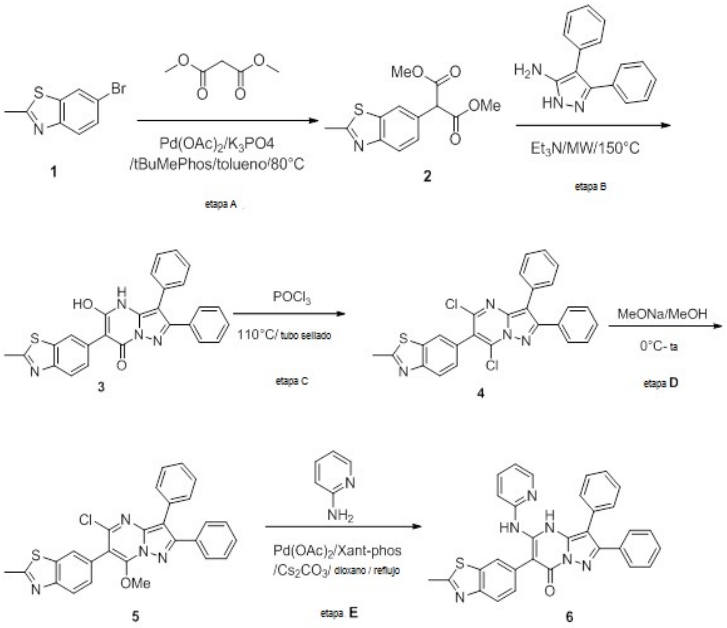


[00486] El Intermediario 1 se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar el compuesto 101 (etapa A-E) usando el Intermediario 9 como 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina en la etapa E. LC-MS: m/z 620,3 $(M+H)^+$.

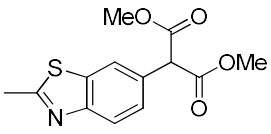
[00487] Etapa A: A la solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina **1** (80 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió BBr_3 (1,0 M en DCM, 1,5 mL) gota a gota. La mezcla luego se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición cuidadosa de MeOH y se concentró al vacío para dar el producto.

[00488] ^1H RMN (DMSO-d_6) : δ 14,10 (br. s., 1H), 13,12 (br. s., 1H), 9,51 (br. s., 1H), 9,00 (br. s., 1H), 8,54 (br. s., 1H), 7,46 - 7,59 (m, 4H), 7,29 - 7,45 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H). LC-MS: m/z 462,3 $(M+H)^+$.

[00489] Compuesto 196: 6-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00490] Etapa A: dimetil 2-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)malonato

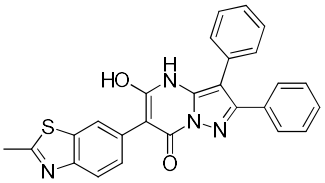


[00491] Una mezcla de 6-bromo-2-metilbenzo[d]tiazol (4,5 g, 19,7 mmol), dimetil malonato (5,2g, 39,4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (882 mg, 3,94 mmol), *t*-BuMePhos (2,45g, 7,88 mmol) y K_3PO_4 (9,5g, 45,3 mmol) en 100 mL de tolueno anhidro se agitó a 80 ^{0}C bajo atmósfera de N2 durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel

de sílice (PE:EA=5:1) para obtener el Intermediario 2 en forma de un sólido blanco (3,6 g).

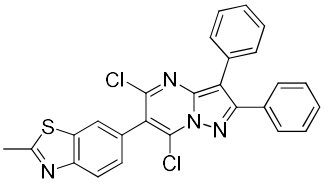
[00492] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,82 - 8,04 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,79 (s, 7H), 2,86 (s, 3H). LC-MS: m/z 280,5 $(M+H)^+$.

[00493] Etapa B: 5-hidroxi-6-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



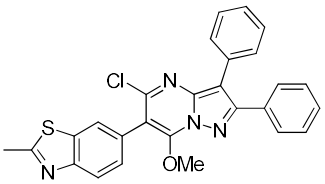
[00494] Una mezcla de dimetil 2-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)malonato (3 g, 10,7 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (2,1 g, 8,9 mmol) en TEA (20 mL) se agitó a 150 ^{0}C durante 4 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Los precipitados se suspendieron en una solución mixta de 2 mL de THF y 20 mL de HCl (1M) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El sólido se filtró y se lavó con EA (10 mL) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (2,7 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 451,2 $(M+H)^+$.

[00495] Etapa C: 6-(5,7-dicloro-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-metilbenzo[d]tiazol



[00496] Una mezcla de Intermediario 3 (2,7 g, 6 mmol) en $POCl_3$ (20 mL) se agitó a 120^0C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se concentró. El residuo se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=7, se extrajo con DCM (10 mL X 3), se secó, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA =3:1) para dar el Intermediario 4 (2,1 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS: m/z 487,3 $(M+H)^+$.

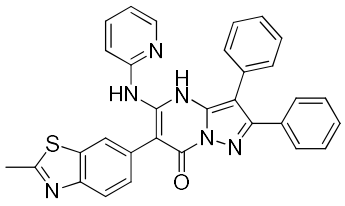
[00497] Etapa D: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-metilbenzo[d] tiazol



[00498] El Intermediario 4 (2,1 g, 4,3 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) y MeOH (20 mL) a 0^0C. NaOMe (464 mg, 8,6 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió gota a gota y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente La mezcla se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el producto deseado **5** (1,6 g) en forma de un sólido blanco.

[00499] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,0, 2,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 5H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,90 (s, 3H). LC-MS: m/z 483,6 $(M+H)^+$.

[00500] Etapa E: 6-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

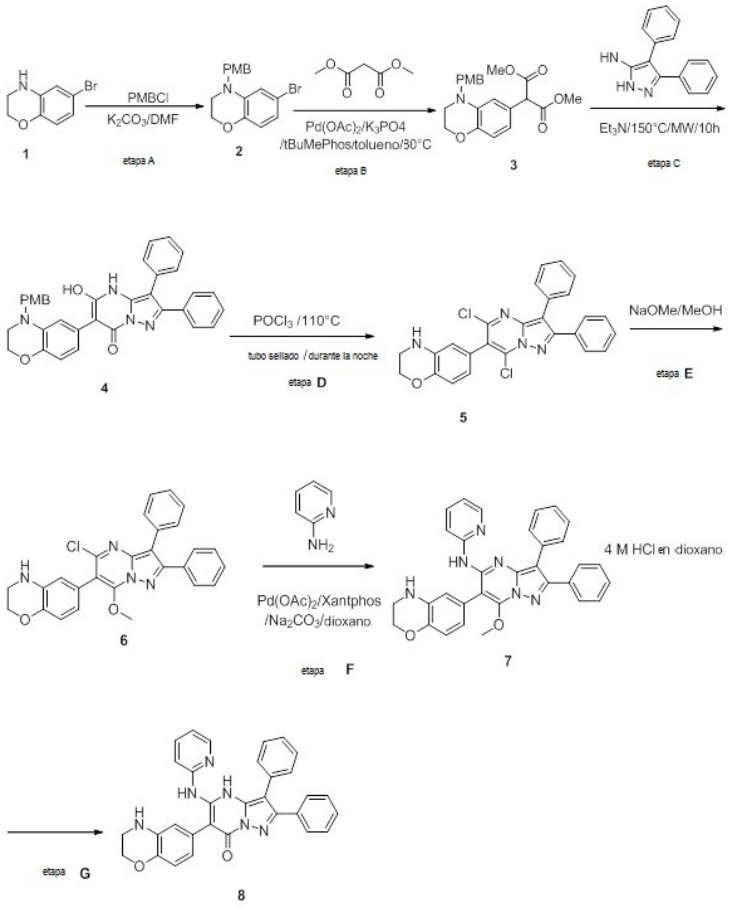


[00501] Una suspensión de Intermediario 5 (482 g, 1 mmol), pirazin-2-amina (94 mg, 1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (42,2 mg, 0,2 mmol), Xantphos (23,1 mg, 0,4 mmol) y Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas bajo atmósfera de N2. La reacción se controló con LC-MS hasta la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío para obtener el compuesto del título 6.

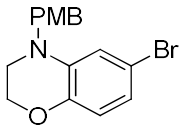
[00502] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 15,25 (s, 1H), 8,05 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 2H), 7,60 - 7,70 (m, 4H), 7,45 - 7,53 (m, 5H), 7,39 (dd, J = 6,1, 2,4 Hz, 1H), 7,28

(d, J = 4,0 Hz, 3H), 6,97 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: m/z 527,5 $(M+H)^+$.

[00503] Compuesto 197: 6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



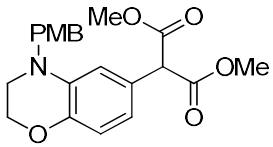
[00504] Etapa A: 6-bromo-4-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



[00505] A la mezcla de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (10 g, 47 mmol) y K_2CO_3 (13 g, 94 mmol) en DMF (100 mL). se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (8,8 g, 56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EA (30Ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA=5:1) para dar el producto deseado (11 g) en forma de un sólido blanco.

[00506] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,12 - 7,20 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 - 6,90 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 - 6,73 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,15 - 4,20 (m, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 3H), 3,22 - 3,30 (m, 2H). LC-MS: m/z 334,5 $(M+H)^+$.

[00507] Etapa B: dimetil 2-(4-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il) malonato

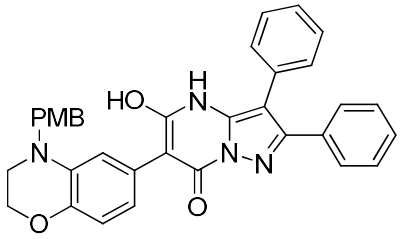


[00508] Una mezcla de Intermediario 2 (5,5 g, 16,5 mmol), dimetil malonato (2,6 g, 19,8 mmol) $Pd(OAc)_2$ (370 mg, 1,65 mmol), t-BuMePhos (1,96 g, 3,63 mmol) y K_3PO_4 (8 g, 37,95

mmol) en 30 mL de tolueno anhidro se agitó a 80^{0}C bajo atmósfera de N2 durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA=4:1) para obtener el Intermediario 3 (5,7 g) en forma de un sólido blanco.

[00509] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,18 – 7,24 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 6,83- 6,89 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73- 6,79 (m, 2H), 6,62 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,20 – 4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,24 – 3,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 386,5 $(M+H)^+$.

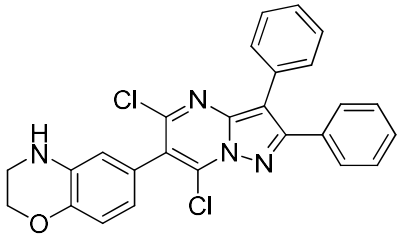
[00510] Etapa C: 5-hidroxi-6-(4-(4-metoxibencil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00511] Una mezcla de Intermediario 3 (1,5 g, 3,8 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (760 mg, 3,2 mmol) en TEA (20 mL) se agitó a 150^{0}C durante 4 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta filtrante se suspendió en una solución mixta de 2 mL de THF y 20 mL de HCl (1M) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se filtró y se lavó con EA

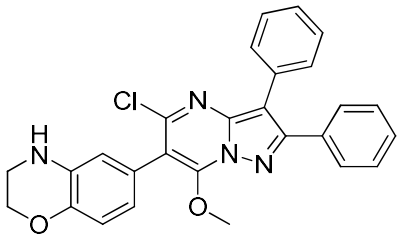
(10 mL) para dar el producto (1,3 g) en forma de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 557,2 $(M+H)^+$.

[00512] Etapa D: 6-(5,7-dicloro-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b] [1,4]oxazina



[00513] El Intermediario 4 (1,3 g, 2,3 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (15 mL) y se agitó a 120^0C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se concentró y se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=7. La mezcla resultante se extrajo con DCM (10 mL X3), se secó y se concentró para dar crudo Intermediario 5 (2,1 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 473,3 $(M+H)^+$.

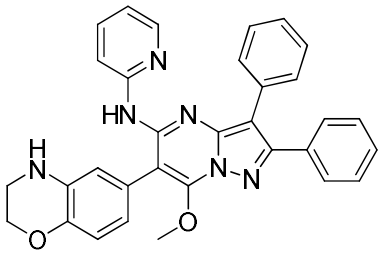
[00514] Etapa E: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3,4-dihidro -2H-benzo[b][1,4]oxazina



[00515] El Intermediario 5 (500 mg, 1,06 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y MeOH (10 mL) a 0^0C. NaOMe (114 mg, 2,11 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió gota a gota y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente La mezcla se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA = 6:1) para dar el producto deseado (230 mg) en forma de un sólido blanco.

[00516] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,51 - 7,59 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 5H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,75 (m, 2H), 4,32 - 4,40 (m, 2H), 4,15 - 4,19 (m, 3H), 3,48 - 3,55 (m, 2H). LC-MS: m/z 469,4 $(M+H)^+$.

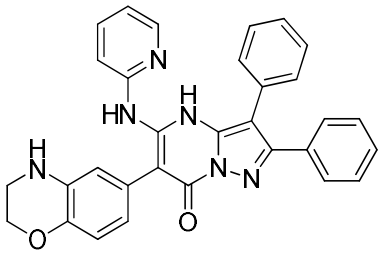
[00517] Etapa F: 6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-7-metoxi-2,3-difenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[00518] Una suspensión de Intermediario 6 (200 mg, 0,43 mmol), pirazin-2-amina (48 mg, 0,51 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9,6 mg, 0,043 mmol), Xantphos (49,6 mg, 0,086 mmol) y Cs_2CO_3 (280 mg, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo atmósfera de N2. La reacción se controló con LC-MS hasta la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con DCM:MeOH = 40:1 para obtener el Intermediario 7 (120 mg) en forma de un sólido blanco.

[00519] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 8,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 6H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 6,63-6,75 (m, 2H), 4,34 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,08 - 4,11 (m, 3H), 3,50 (d, J = 4,3 Hz, 2H). LC-MS: m/z 527,2 $(M+H)^+$.

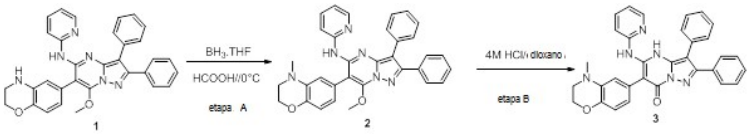
[00520] Etapa G: 6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



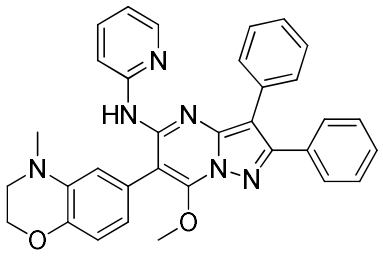
[00521] Una solución de Intermediario 7 (50 mg, 0,095 mmol) en HCl (5 mL, 4M en 1,4-dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, se alcalinizó con amoníaco (5 mL, 7M en MeOH) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título 8.

[00522] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 15,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,78 (br. s., 1H), 7,51 – 7,60 (m, 4H), 7,32 – 7,47 (m, 7H), 7,09 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,46 – 6,54 (m, 1H), 5,85 (br. s., 1H), 4,19 (br. s., 2H), 3,34–3,35(m, 2H). LC–MS: m/z 513,5 $(M+H)^+$.

[00523] Compuesto 198: 6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00524] Etapa A: 7-metoxi-6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-difenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

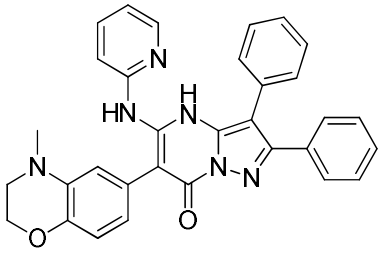


[00525] 6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-7-metoxi-2,3-difenil-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,095 mmol) en THF (10 mL) se enfrió hasta 0^0C, HCOOH (5,2 mg, 0,114 mmol) se añadió y se agitó durante 5 min. BH_3 THF (0,19 mL, 1M) se añadió gota a gota a 0^0C y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de solución de NaHCO3. La mezcla resultante se extrajo con DCM (10 mL X 3), se secó y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel

de sílice (PE:EA = 3:1) para obtener el Intermediario 2 (30 mg) en forma de un sólido amarillo claro.

[00526] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 8,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,73 (m, 5H), 7,35 - 7,43 (m, 5H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,64 - 6,75 (m, 2H), 4,39 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 4,07 - 4,12 (m, 3H), 3,37 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H). LC-MS: m/z 541,3 $(M+H)^+$.

[00527] Etapa B: 6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-2,3-difenil-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

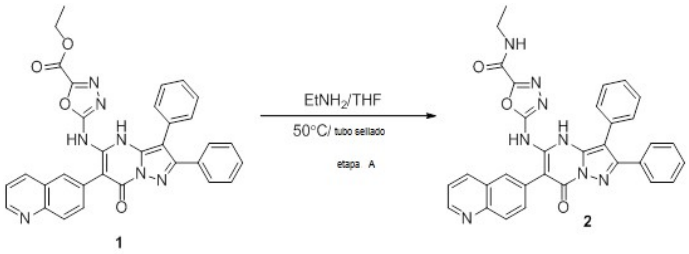


[00528] El Intermediario 2 (30 mg, 0,056 mmol) en HCl (10 mL, 4M en dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, se alcalinizó con amoníaco (5 mL, 7M en MeOH) y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título 3.

[00529] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d): δ 8,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,76 (br. s., 2H), 7,65 (br. s., 1H), 7,45 - 7,52 (m, 4H), 7,31 - 7,41 (m, 5H), 6,98 (br. s., 1H), 6,81 - 6,92 (m,

2H), 6,62 – 6,76 (m, 2H), 4,37 (br. s., 2H), 3,35 (br. s., 2H), 2,92 (s, 3H). LC–MS: m/z 527,5 $(M+H)^+$.

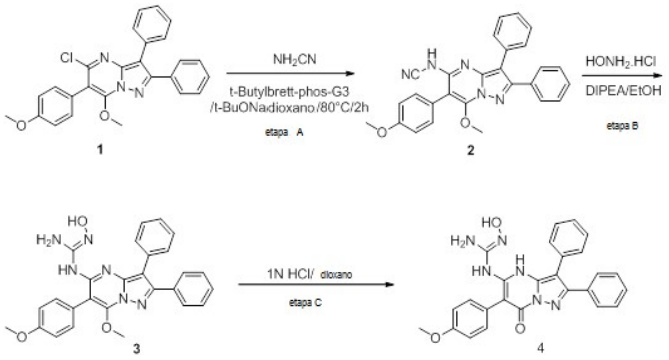
[00530] Compuesto 199: N–etil–5–((7–oxo–2,3–difenil–6–(quinolin–6–il)–4,7–dihidropirazolo[1,5–a]pirimidin–5–il)amino)–1,3,4–oxadiazol–2–carboxamida



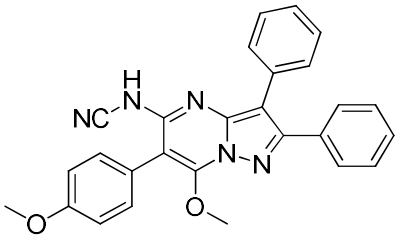
[00531] Etapa A: A una solución de 1 (20 mg, mmol) en THF (2 mL) se añadió etilamina (ac. 0,1 mL) en un tubo sellado y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche para obtener el producto deseado 2.

[00532] ^{1}H RMN (DMSO–d_6): δ 12,67 (br. s., 1H), 8,63– 8,92 (m, 2H), 8,28 – 8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,49 – 7,55 (m, 2H), 7,41 – 7,49 (m, 3H), 7,31 – 7,40 (m, 6H), 3,18 (dt, J = 13,2, 7,2 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC–MS: m/z 569,0 $(M+H)^+$.

[00533] Compuesto 200: (E)-2-hidroxi-1-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)guanidina



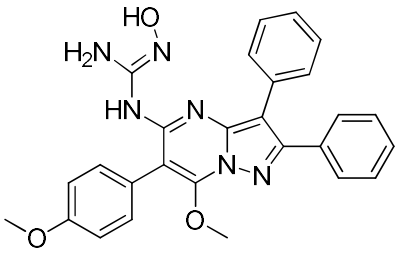
[00534] Etapa A: N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)cianamida



[00535] Una mezcla de Intermediario 1 (441 mg, 1 mmol), NH_2CN (210 mg, 5,0 mmol, 5 eq), t-BuBrettPhos Pd G3 (170 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq), t-BuBrettPhos (49 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq) y t-BuONa (288 mg, 3,0 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (12 mL) en un vial de microondas sellado (25 mL) bajo atmósfera de N2 se calentó hasta 80℃ durante 1 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice

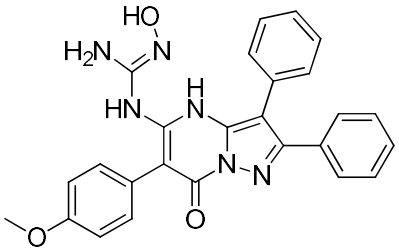
(DCM/MeOH=100:1) para obtener el Intermediario 2 (180 mg). LC-MS: m/z 448,1 $(M+H)^+$

[00536] Etapa B: (E)-2-hidroxi-1-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)guanidina



[00537] A una mezcla de Intermediario 2 (100 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (145 mg, 1,12 mmol, 5,0 eq) en EtOH (5 mL) se añadió clorhidratos de hidroxilamina (47 mg, 0,67 mmol, 3,0 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió en EA y H_2O. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el Intermediario 3 deseado (30 mg). LC-MS: m/z 481,1 $(M+H)^+$.

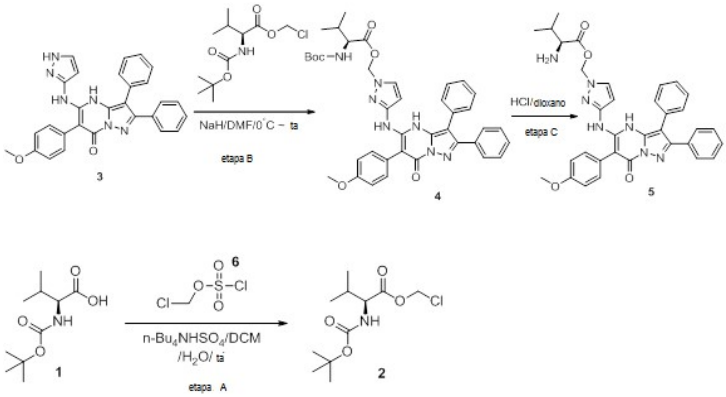
[00538] Etapa C: (E)-2-hidroxi-1-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)guanidina



[00539] Una mezcla de Intermediario 3 (30 mg, 0,06 mmol) en HCl/dioxano (5 mL, 1N) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 4 deseado.

[00540] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,23- 7,52 (m, 12H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 467,2 $(M+H)^+$.

[00541] Compuesto 201: (S)-(3-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-1-il)metil 2-amino-3-metilbutanoato



[00542] Etapa A: (S)-clorometil 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato

[00543] A una solución de Intermediario 1 (1,4 g, 6,6 mmol) en DCM/H_2O (10 mL/10 mL) se añadieron sulfocloridato de clorometilo 6 (1,3 g, 7,9 mmol, 1,2 eq.), $NaHCO_3$ (4 eq) e hidrógeno-sulfato de tetrabutilamonio (0,1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3*10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado 2 en forma de un aceite incoloro (1,5 g). LC-MS: m/z 266,2 $(M+H)^+$.

[00544] Etapa B: (S)-(3-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-1-il)metil 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato

[00545] A una solución de Intermediario 3 (300 mg, mmol) en DMF (20 mL) se añadió hidruro de sodio (3 eq.) a 0 °C. (S)-clorometil 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato **2** (3 eq.) se añadió gota a gota después de agitar la mezcla a 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3* 20 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado 4 en forma de un sólido blanco. (240 mg)

[00546] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 13,07 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,57 (m, 4H), 7,36 – 7,42 (m, 6H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 – 3,81 (m, 1H), 1,84 (dt, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 704,1 $(M+H)^+$

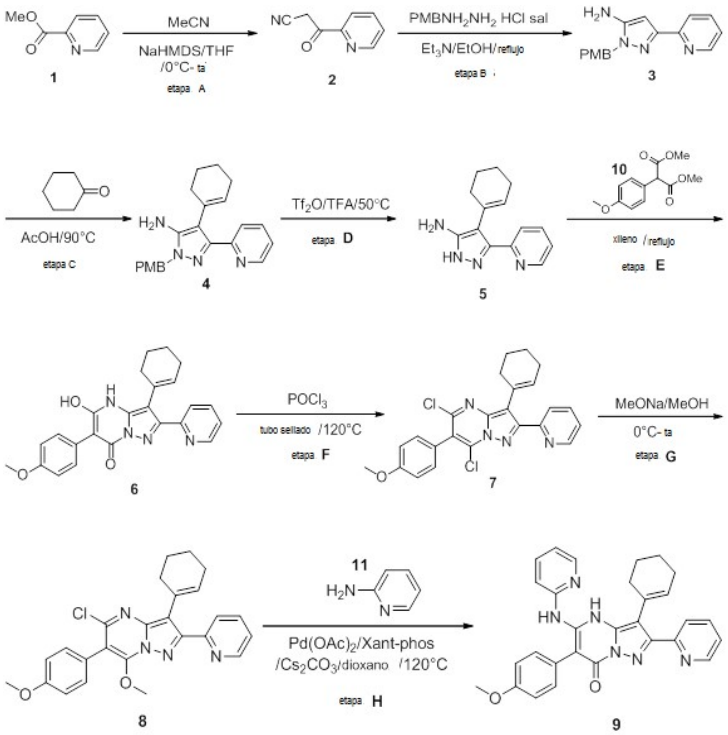
[00547] Etapa C: (S)-(3-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-1-il)metil 2-amino-3-metilbutanoato

[00548] A una solución de Intermediario 4 (220 mg, 0,31 mmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl-dioxano (4 mol/L, 5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado blanco se filtró y se mezcló con DCM (5 mL) y solución acuosa de NaHCO3. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **5**.

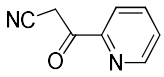
[00549] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (br. s., 1H), 7,51 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,45 (br. s., 2H), 7,34 (br. s., 6H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 – 7,23 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,87 – 6,02 (m, 2H), 3,81 (s,

3H), 3,52 – 3,69 (m, 1H), 1,79 – 2,05 (m, 1H), 0,78 (br. s., 6H). LC-MS: m/z 604,0 $(M+H)^+$.

[00550] Compuesto 203: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00551] Etapa A: 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo

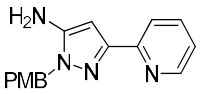


[00552] A una solución de picolinato de metilo (13 g, 95 mmol) y acetonitrilo (5,8 g, 142 mmol) en THF (150 ml) se añadió lentamente NaHDMS (2 mol/L, 71 ml, 142 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C

durante 0,5h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó con agua, se ajustó con HCl (2 mol/L) hasta pH = 7 y se extrajo con DCM (100 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (12 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón oscuro.

[00553] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,70 (dd, J = 4,8, 0,6 Hz, 1H), 8,03- 8,17 (m, 1H), 7,92 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H). LC-MS: m/z 147,1 $(M+H)^+$.

[00554] Etapa B: 1-(4-metoxibencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

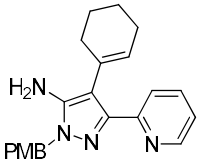


[00555] A una solución de 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo (10 g, 68 mmol) en EtOH (80 ml) se añadió clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (15,5 g, 82 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (13,8 g, 137 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h bajo protección de N2. A continuación, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EA (100 mL), se lavó con agua y se extrajo con EA (100 ml*2). La fase orgánica combinada se

lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el producto crudo en forma de un sólido amarillo. El producto crudo se suspendió en t-BuOMe (100 mL), se agitó durante 0,5 h y se filtró para dar 1-(4-metoxibencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina en forma de un sólido amarillo pálido (15,1 g, 79% de rendimiento).

[00556] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,83 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,11 – 7,26 (m, 3H), 6,84 – 6,90 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). LC-MS: m/z 281,2 $(M+H)^+$.

[00557] Etapa C: 4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

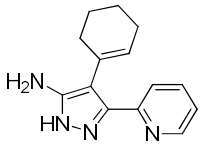


[00558] A una solución de 1-(4-metoxibencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (15,0 g, 54 mmol) en ácido acético (100 mL) se añadió ciclohexanona (5,3 g, 54 mmol, 1eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. A continuación, otro 1 eq. de ciclohexanona se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. Solvente se removió al vacío. El residuo resultante se disolvió en EA (100 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se

extrajo con EA (100 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (MeOH/DCM=1/20) para dar 4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina en forma de un sólido marrón (6,8 g, 35% de rendimiento).

[00559] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 – 7,29 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,47 (br. s., 1H), 5,14 (s, 2H), 4,94 (br. s., 2H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (br. s., 2H), 1,98 (br. s., 2H), 1,59 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 361,2 $(M+H)^+$.

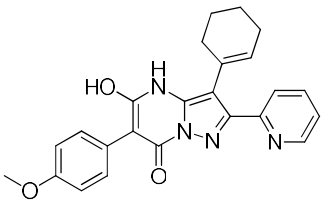
[00560] Etapa D: 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina



[00561] La solución de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (6,8 g, 19 mmol) en TFA/$(CF_3SO_2)_2O$ (30 mL/10 mL) se agitó a 50 °C durante 1 h. El solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en EA (50 mL) y se trató con NaHCO3 saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (50 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El

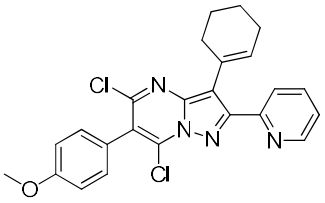
residuo se disolvió en NH_3/MeOH (7 mol/L, 50 mL) e hidrato de hidrazina (g, mmol, 2 eq.) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Solvente se removió al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (MeOH/DCM 1/20) para dar 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (3,6 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS: m/z 241,2 $(M+H)^+$.

[00562] Etapa E: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



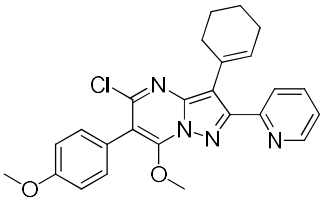
[00563] Una solución de 4-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (3,6 g, 15 mmol) y dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (7,2 g, 30 mmol, 2 eq.) en xileno (50 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con MeOH para dar 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (4,0 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 415,2 $(M+H)^+$.

[00564] Etapa F: 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



[00565] La solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (4,0 g, 10 mmol) en $POCl_3$ (30 ml) en un tubo sellado se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se vertió en agua helada (100 mL). La mezcla se ajustó hasta pH=7 por adición de solución saturada de NaHCO3. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=1:1) para dar 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,8 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 451,1, 453,1 $(M+H)^+$.

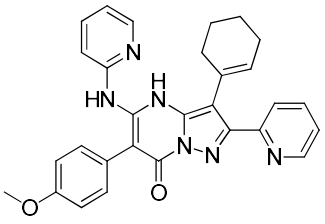
[00566] Etapa G: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



[00567] A una solución de 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,8 g, 6 mmol) en DCM (50 ml) se añadió NaOMe (6,2 mL, 5,0 mol/L en MeOH) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se vertió en agua helada (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para dar 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,7 g, 97% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

[00568] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,70 (dt, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,96 (m, 2H), 7,42 – 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,82 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,09 – 2,24 (m, 4H), 1,56 – 1,75 (m, 4H). LC-MS: m/z 447,2, 449,2 $(M+H)^+$.

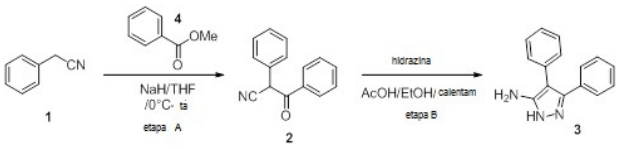
[00569] Etapa H: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)-5-(piridin-2-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00570] Una suspensión de 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (300 mg, 0,67 mmol), piridin-2-amina (126 mg, 1,34 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (90 mg, 0,40 mmol, 0,6 eq.), Xantphos (232 mg, 0,40 mmol, 0,6 eq.) y Cs_2CO_3 (437 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 130 °C por irradiación de microondas durante 1,5 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00571] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 8,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 - 6,98 (m, 1H), 5,97 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,20 (br. s., 4H), 1,66 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 491,2 $(M+H)^+$.

[00572] 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina



[00573] Etapa A: 3-oxo-2,3-difenilpropanonitrilo

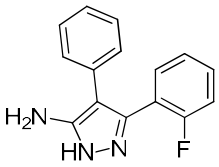
[00574] A una solución de 2-fenilacetonitrilo 1 (10 g, 85,3 mmol) y benzoato de metilo 4 (12,2 g, 90 mmol) en THF (100 mL) se añadió hidruro de sodio (6,8 g, 170 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con 1 M ácido clorhídrico hasta pH 6. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se añadió éter de petróleo (60 mL) y el líquido turbio se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recolectó por filtración y se secó al vacío para obtener 3-oxo-2,3-difenilpropanonitrilo 2 (15,3 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 222,1 $(M+H)^+$.

[00575] Etapa B: 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina

[00576] Una mezcla de 3-oxo-2, 3-difenilpropanonitrilo (15 g, 67,8 mmol), hidrato de hidrazina (7,6 g, 150 mmol), ácido acético (15 mL) y el etanol (60 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó para remover etanol y el residuo se ajustó hasta pH 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mL) dos veces y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido resultante se recristalizó en 2-metoxi-2-

metilpropano para dar 3, 4-difenil-*1H*-pirazol-5-amina (16 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 236,1 $(M+H)^+$.

[00577] 3-(2-fluorofenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina

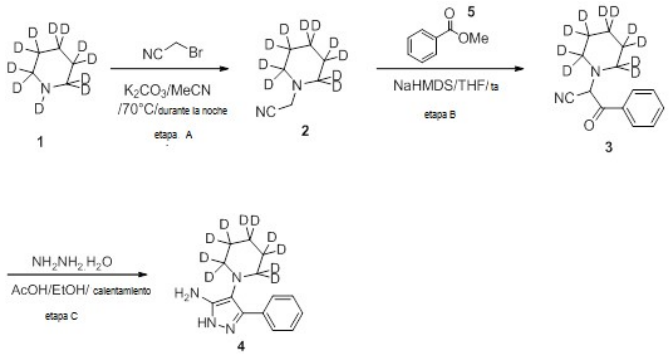


[00578] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos para preparar intermediario 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina usando compuesto 4 como metil 2-fluorobenzoato.

[00579] Etapa A estequiometría: 2-fenilacetonitrilo (5 g, 42,6 mmol), metil 2-fluorobenzoato (6,9 g, 45 mmol) e hidruro de sodio (3,4 g, 85 mmol) en THF (60 mL) bajo enfriamiento a 0 °C. LC-MS: m/z 240,1 $(M+H)^+$.

[00580] Etapa B estequiometría: 3-(2-fluorofenil)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo (3,25 g, 13,6 mmol), hidrato de hidrazina (1,5 g, 30 mmol), ácido acético (3 mL) y el etanol (15 mL) bajo calentamiento a reflujo durante la noche. LC-MS: m/z 254,2 $(M+H)^+$.

[00581] 3-fenil-4-(($^2H_{10}$)piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina



[00582] Etapa A: 2-(($^2H_{10}$)piperidin-1-il)acetonitrilo

[00583] La mezcla de piperidin-d_{10} (100 mg, 1,04 mmol, 1 eq.), 2-bromoacetonitrilo (150 mg, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (276 mg, 2 eq.) en CH_3CN (5 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el Intermediario 2 que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 135,0 $(M+H)^+$.

[00584] Etapa B: 3-oxo-3-fenil-2-(($^2H_{10}$)piperidin-1-il)propanonitrilo

[00585] A una mezcla de Intermediario 2 (115 mg, 0,86 mmol, 1 eq.) y benzoato de metilo (140 mg, 1,03 mmol, 1,2 eq.) en THF (8 mL) se añadió NaHMDS (2M en THF, 0,52 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 mL) y

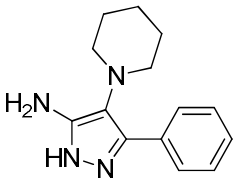
se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el Intermediario 3 deseado en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 239,1 $(M+H)^+$.

[00586] Etapa C: 3-fenil-4-(($^2H_{10}$)piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina

[00587] La mezcla de Intermediario 3 (169 mg, 0,71 mmol, 1 eq.) e hidrazina (71 mg, 1,42 mmol, 2 eq.) en EtOH/AcOH (5/1,5 mL/1 mL) se calentó a reflujo durante 5h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (5 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado 4 en forma de un sólido blanco.

[00588] ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 11,52 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 4,35 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 253,1 $(M+H)^+$.

[00589] 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina



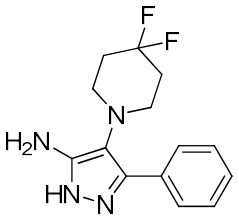
[00590] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar intermediario 3-fenil-4-(($^{2}H_{10}$)piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina, etapa B-C, a partir del 2-(piperidin-1-il)acetonitrilo.

[00591] Etapa B estequiometría: 2-(piperidin-1-il)acetonitrilo (7,8 g, 62 mmol, 1 eq.), benzoato de metilo (9,4 g, 68 mmol, 1,1 eq.) y NaHMDS (2 M en THF, 46 mL, 1,5 eq.) en THF (300 mL) a 0 °C-ta.

[00592] Etapa C estequiometría: 3-oxo-3-fenil-2-(piperidin-1-il)propanonitrilo (5g, 21,902 mmol) e hidrato de hidrazina (3,3 g, 65,706 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 30 mL/6 mL) bajo calentamiento a reflujo durante 16 h bajo protección de N2.

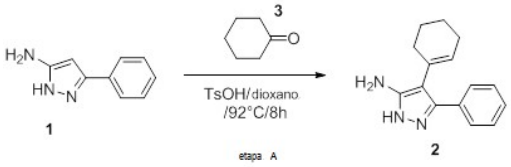
[00593] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 1,52 (br. s., 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (br. s., 2H), 2,88 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 1,55 (br. s., 3H), 1,46 (d, J = 4,0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 243,2 (M+H)+.

[00594] 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina



[00595] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para preparar intermediario 3-fenil-4-(($^{2}H_{10}$)piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina, etapa A-C, a partir de sal de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. Etapa A estequiometría: sal de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (1,0 g, 6,3 mmol, 1 eq.), 2-bromoacetonitrilo (761 mg, 6,3 mmol, 1 eq.), trietilamina (2,2 g, 22,2 mmol, 3,5 eq.) en THF (30 mL) bajo calentamiento a 60 °C durante la noche. LC-MS: m/z 161,0 $(M+H)^{+}$. Etapa B estequiometría: 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetonitrilo (500 mg, 3,1 mmol, 1 eq.), benzoato de metilo (467 mg, 3,4 mmol, 1,1 eq.) y NaHMDS (2 M en THF, 2,3 mL, 1,5 eq.) en THF (30 mL) a 0 °C-ta. Etapa C estequiometría: 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (380 mg, 1,44 mmol, 1 eq.) e hidrato de hidrazina (144 mg, 2,88 mmol, 2 eq.) en EtOH/AcOH (5/1, 15 mL/3 mL) bajo calentamiento a reflujo durante 6 h. LC-MS: m/z 279,1 $(M+H)^{+}$.

[00596] 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

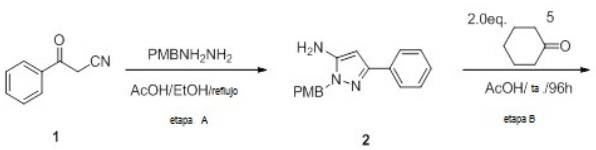


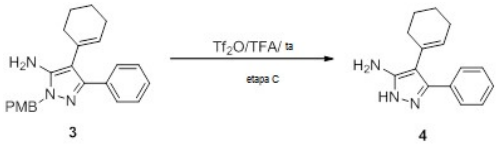
[00597] Etapa A: 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

[00598] Una suspensión de amino-pirazol (10 g, 62,9 mmol) y ciclohexanona (13 mL, 126 mmol) y ácido 4-metilbencensulfónico hidrato (11,4 g, 62,9 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó durante 8 horas a 90 °C. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con acetonitrilo para obtener producto crudo que se recristalizó en metanol para obtener 4-ciclohexenil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (4,18 g) en forma de un sólido blanco.

[00599] ^{1}H RMN (cloroformo-d): δ 7,51 (d, *J* = 6,98 Hz, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 3H), 5,81 (br. s., 1H), 2,19 (br. s., 2H), 1,98 (d, *J* = 1,88 Hz, 2H), 1,59 - 1,70 (m, 4H). LC-MS: m/z 240,1 $(M+H)^+$.

[00600] 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina





[00601] Etapa A: 1-(4-metoxibencil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

[00602] Una mezcla de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (14,5 g, 0,1 mmol), (4-metoxibencil)hidrazina (15,2 g, 0,1 mmol), ácido acético (40 mL) y etanol (150 mL) se calentó hasta 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (300 mL). La mezcla se alcalinizó por adición de hidróxido de sodio acuoso a 0 °C hasta pH 7-8. La suspensión resultante se filtró. La torta filtrante se lavó con agua, se secó al vacío para obtener 1-(4-metoxibencil)-3-fenil-*1H*-pirazol-5-amina (14,4 g) en forma de un sólido blanco.

[00603] ^{1}H RMN (cloroformo-d): δ 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,38 - 7,42 (m, 2 H), 7,28- 7,38 (m, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H). LC-MS: m/z 280,1 $(M+H)^{+}$.

[00604] Etapa B: 4-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

[00605] Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-3-fenil-*1H*-pirazol-5-amina (9 g, 32,5 mmol) y ciclohexanona (6,4 g, 65,0 mmol) en ácido acético (50 mL) se agitó a temperatura

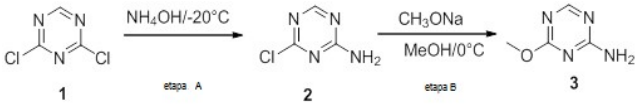
ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (150 mL). Hidróxido de sodio acuoso se añadió en la mezcla a 0 °C hasta pH 7-8. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (60 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó con cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo=1:3) en gel de sílice para obtener 4-ciclohexenil-1-(4-metoxibencil)-3-fenil-*1H*-pirazol-5-amina (6,5 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 360,2 $(M+H)^+$.

[00606] Etapa C: 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

[00607] Una mezcla de 4-ciclohexenil-1-(4-metoxibencil)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (6,0 g, 16,7 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (12 mL) en ácido trifluoroacético (36 mL) se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL). Hidróxido de sodio acuoso se añadió en la mezcla a 0 °C hasta pH 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó con cromatografía en columna (metanol:diclorometano=1:20) en gel de sílice para obtener 4-ciclohexenil-3-fenil-*1H*-pirazol-5- amine (2,6 g) en forma de un sólido blanco.

[00608] ^{1}H RMN (cloroformo-d) δ 7,51 (d, *J* = 6,98 Hz, 2 H), 7,31 – 7,43 (m, 3H), 5,81 (br. s., 1H), 2,19 (br. s., 2H), 1,98 (d, *J* = 1,88 Hz, 2H), 1,59 – 1,70 (m, 4H). LC-MS: m/z 240,1 $(M+H)^+$.

[00609] 4-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina



[00610] Etapa A: 4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina

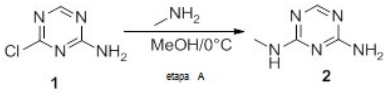
[00611] 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (8,0 g, 53,3 mmol) se añadió en porciones a 200 mL de NH_4OH a –20 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a –20 °C durante 10 min y luego se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina (5,7 g) en forma de un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 131,1 $(M+H)^+$.

[00612] Etapa B: 4-metoxi-1,3,5-triazin-2-amina

[00613] A la solución de 4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina (5,7 g, 44,0 mmol) en MeOH (100 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió CH_3ONa (35,2 mL, 176,1 mmol, 5,0 M) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mitad del solvente se removió al vacío y el precipitado se filtró, se lavó con agua para obtener 4-

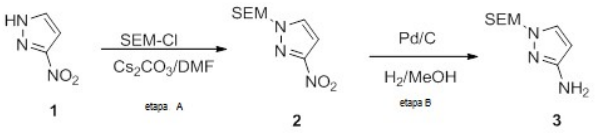
metoxi-1,3,5-triazin-2-amina en forma de un sólido blanco (1,0 g). LC-MS: m/z 127,1 $(M+H)^+$.

[00614] N2-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina



[00615] Etapa A: La mezcla de 4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina (200 mg, 1,5 mmol) en $MeNH_2$/THF (2 mol/L, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 10/1) para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco. (106 mg). LC-MS: m/z 125,9 $(M+H)^+$.

[00616] 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina



[00617] Etapa A: 3-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

[00618] Una mezcla de compuesto 1 (10 g, 0,089 mmol) y Cs_2CO_3 (1,9 g, 0,116 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con

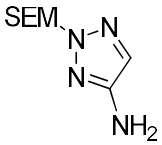
agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL X 3). La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 3:1) para obtener compuesto 2 (9 g) en forma de un sólido blanco.

[00619] ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ 0,01 – 0,03 (m, 9 H) 0,91 – 0,99 (m, 2 H) 3,59 – 3,66 (m, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 7,01 (d, J=2,69 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=2,69 Hz, 1 H). LC-MS: m/z 244,5 $(M+H)^{+}$.

[00620] Etapa B: 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina

[00621] El compuesto 2 (9 g, 0,037 mmol) y Pd/C (0,9 g) en MeOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de H2. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 214,5 $(M+H)^{+}$.

[00622] 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina

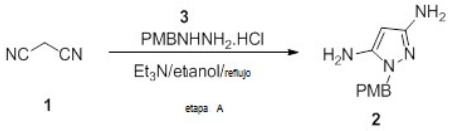


[00623] Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos para preparar 1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina usando intermediario 1 como 4-nitro-2H-1,2,3-triazol.

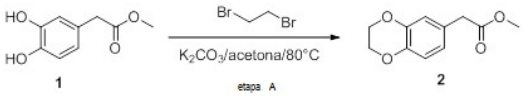
^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,00 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,49 – 3,58 (m, 2H), 0,69 – 0,89 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). LC-MS: m/z 215,2 $(M+H)^+$.

[00624] 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3,5-diamina



[00625] Etapa A: La mezcla de malononitrilo (1,9 g, 0,028 mmol) y clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (5,4 g, 0,028 mmol) en EtOH (20 mL) y TEA (3 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con EA (10 mL X3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró para dar el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 219,5 $(M+H)^+$.

[00626] Metil 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetato



[00627] A una solución de metil 2-(3,4-dihidroxifenil)acetato (4 g, 0,022 mol) en DMF (20 mL) se añadieron 1,2-dibromoetano (4,09 g, 0,022 mol) y K_2CO_3 (6 g, 0,044 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=10:1) para dar el producto deseado (1,3 g).

[00628] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 6,73- 6,81 (m, 3H), 6,65 - 6,73 (m, 1H), 4,16 - 4,27 (m, 5H), 3,55 (s, 3H). LC-MS: m/z 223,1 $(M+H)^+$.

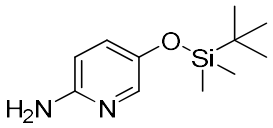
[00629] 3-(ter-butildimetilsililoxi)piridin-2-amina



[00630] Etapa A: A una mezcla de 2-aminopiridin-3-ol (220 mg, 2 mmol), *1H*-imidazol (204 mg, 3 mmol) en cloroformo (20 mL) se añadió *ter*-butilclorodimetilsilano (302 mg, 2 mmol) lentamente a temperatura ambiente. A continuación, la

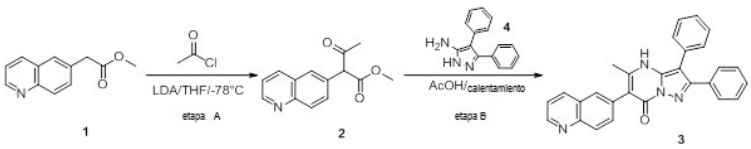
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:diclorometano=1:50) para obtener 3-(*ter*-butil-dimetilsililoxi)piridin-2-amina (360 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS m/z: 225,1 $(M+H)^+$.

[00631] 5-((ter-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-amina

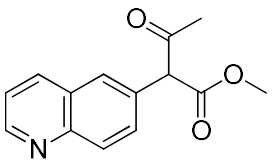


[00632] Este compuesto se preparó de acuerdo con 3-(ter-butildimetilsililoxi)piridin-2-amina usando el Intermediario 1 en forma de 6-aminopiridin-3-ol en la etapa A. LC-MS m/z: 225,1 $(M+H)^+$.

[00633] Procedimiento general 2a

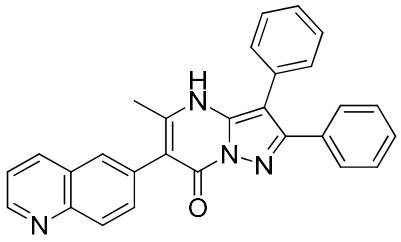


[00634] Etapa A: metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato



[00635] A una solución de metil 2-(quinolin-6-il)acetato **1** (148 g, 0,736 mol, 1,0 eq.) en THF (1 L) se añadió LDA (1,5 M en THF, 589 mL, 0,883 mol, 1,2 eq.) gota a gota a -30 ~ -35 °C. La mezcla se agitó a -30 ~ -35 °C durante 30 min y cloruro de acetilo (56 mL, 0,788 mol, 1,05 eq.) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*350 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el Intermediario 2 deseado en forma de un aceite marrón (150 g, 84% de rendimiento).

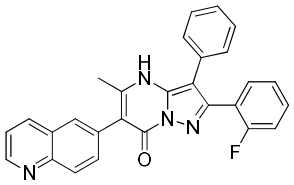
[00636] **Etapa B: Compuesto 204:** 5-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00637] La mezcla de **Intermediario 2** (150 g) y **4** (1,0 eq) en AcOH (700 mL) se agitó a 90 °C durante 4 h. Un sólido se filtró y se lavó con EA (3*100 mL) para obtener el producto deseado **3**.

[00638] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,06 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,59 (m, 1H), 7,24 – 7,51 (m, 10H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 429,3 $(M+H)^+$.

[00639] **Compuesto 205:** 2-(2-fluorofenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



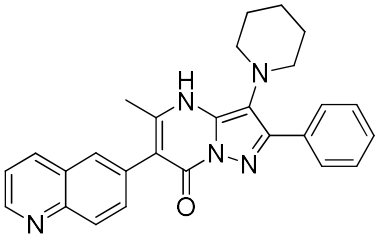
[00640] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a** usando el Intermediario **4** en forma de 3-(2-fluorofenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina y en la etapa **B**.

[00641] **Etapa B:** La solución de 3-(2-fluorofenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina (50 mg, 0,20 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (62,4 mg, 0,26 mmol) en AcOH (2 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, NaHCO3 saturado se añadió hasta pH>7. La mezcla se extrajo con DCM (50 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=25:1) para obtener 2-(2-

fluorofenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00642] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,19 (br. s., 1H), 8,95 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,24 - 7,35 (m, 4H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: m/z 447,1 $(M+H)^+$.

[00643] Compuesto 206: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



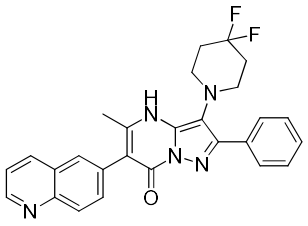
[00644] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a** usando el Intermediario **4** en forma de 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00645] Etapa B: metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (200 mg, 0,82 mmol) y 5-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-amina (200 mg, 0,82 mmol) se disolvieron en AcOH (8 ml). La mezcla se agitó a 95°C durante 10 min. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se

vertió en agua y se extrajo con EA (50 ml*3). La capa de acetato de etilo se concentró hasta sequedad. El residuo se alcalinizó con solución acuosa de NaHCO3 y se filtró. La torta filtrante se purificó por HPLC prep para dar el compuesto del título.

[00646] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,52 (br. s., 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 1H), 8,02 - 8,19 (m, 3H), 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 3H), 3,11 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,68 (br. s., 4H), 1,50 - 1,64 (m, 2H). LC-MS: m/z 436,4 $(M+H)^+$.

[00647] Compuesto 207: 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



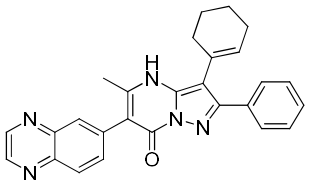
[00648] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a** usando el Intermediario **4** en forma de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00649] Etapa B: La solución de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,72 mmol) y

metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (262,2 mg, 1,08 mmol) en AcOH (3 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, NaHCO3 saturado se añadió hasta pH>7. La mezcla se extrajo con DCM (60 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=25:1) para obtener 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00650] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,71 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,24 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,04 – 2,22 (m, 4H). LC-MS: m/z 472,2 $(M+H)^+$.

[00651] Compuesto 208: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



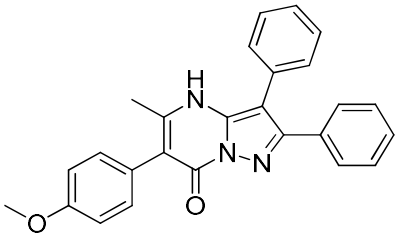
[00652] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a** usando el Intermediario **1** como

metil 2-(quinoxalin-6-il)acetato en la etapa **A** y el Intermediario **4** en forma de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00653] **Etapa B:** La solución de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (60 mg, 0,25 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinoxalin-6-il)butanoato (79,6 mg, 0,33 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío y NaHCO3 saturado se añadió hasta pH>7. La mezcla se diluyó con DCM (60 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=25:1) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00654] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,90 (br. s., 1H), 9,00 (br. s., 2H), 7,48 – 8,26 (m, 8H), 5,89 (br. s., 1H), 2,10-2,52 (m, 7H), 1,72 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 434,1 $(M+H)^+$.

[00655] Compuesto 209: 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

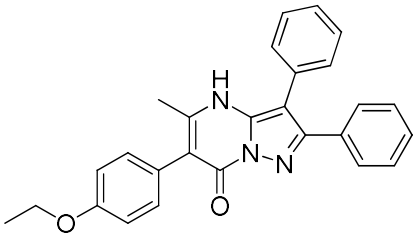


[00656] Este compuesto se preparó de acuerdo con el **Procedimiento general 2a** usando el Intermediario **1** como metil 2-(4-metoxifenil)acetato en la etapa **A** y el Intermediario **4** en forma de 3, 4-difenil-*1H*-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00657] Etapa B: La mezcla de metil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (300 mg, 1,3 mmol) y 3, 4-difenil-*1H*-pirazol-5-amina (206 mg, 0,85 mmol) en AcOH (15 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h para obtener el compuesto del título.

[00658] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,88 (s, 1H), 7,37 – 7,49 (m, 5H), 7,28 – 7,36 (m, 5H), 7,21 – 7,28 (m, 2H), 6,95 – 7,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LC-MS: m/z 408,0 $(M+H)^+$.

[00659] Compuesto 210: 6-(4-etoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

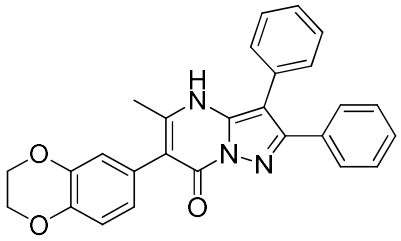


[00660] Este compuesto se preparó de acuerdo con el **Procedimiento general 2a** usando el Intermediario **1** como metil 2-(4-etoxifenil)acetato en la etapa **A** y el Intermediario **4** como 3,4-difenil-*1H*-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00661] Etapa B: La solución de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (148 mg, 0,63 mmol) y metil 2-(4-etoxifenil)-3-oxobutanoato (150 mg, 0,63 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EA (6 mL) y MeOH (0,5 mL) para obtener el compuesto del título.

[00662] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,88 (s, 1H), 7,36 – 7,49 (m, 5H), 7,27 – 7,36 (m, 5H), 7,19 – 7,26 (m, 2H), 6,93– 7,02 (m, 2H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 422,0 $(M+H)^+$.

Compuesto 211: 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00663] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a**, etapa A-B, a partir del metil 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetato en la etapa **A**.

[00664] Etapa A: metil 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-oxobutanoato

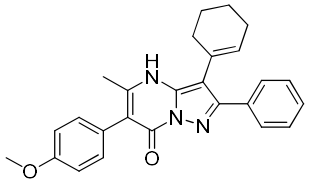
[00665] A una solución de metil 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetato (1,3 g, 6,3 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente LDA (3,2 ml, 2 mmol/ml en THF) a -30 °C. A continuación, cloruro de acetilo (730 mg, 9,5 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 °C y se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,3 g, crudo) en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00666] Etapa B: 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

[00667] Una solución de metil 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-oxobutanoato (crudo 400 mg) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,86 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para dar el producto deseado 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00668] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,88 (s, 1H), 7,38 – 7,52 (m, 5H), 7,24 – 7,38 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 4H), 2,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 435,9 $(M+H)^+$.

[00669] Compuesto 212: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



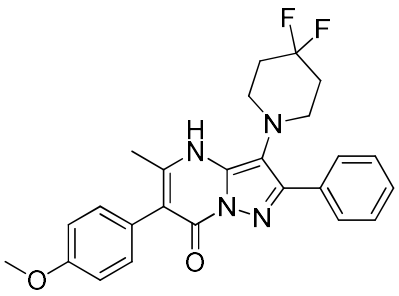
[00670] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a** usando el Intermediario **1** como metil 2-(4-metoxifenil)acetato en la etapa **A** y el

Intermediario **4** en forma de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00671] Etapa B: La solución de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,84 mmol) y metil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (371,5 mg, 1,67 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, solvente se removió al vacío y NaHCO3 saturado se añadió hasta pH>7 para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00672] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,62 (s, 1H), 7,72 – 7,85 (m, 2H), 7,34 – 7,55 (m, 3H), 7,19 – 7,31 (m, 2H), 6,93– 7,07 (m, 2H), 5,84 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 2,17 – 2,32 (m, 5H), 1,98 – 2,12 (m, 2H), 1,70 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 412,3 $(M+H)^+$.

[00673] Compuesto 213: 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

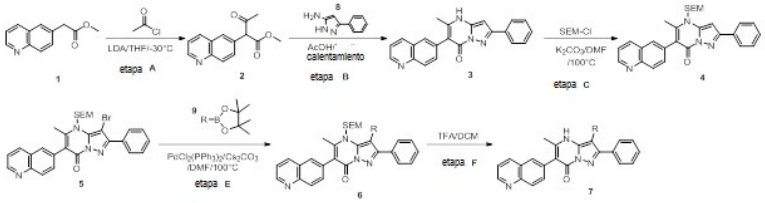


[00674] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2a** usando el Intermediario **1** como metil 2-(4-metoxifenil)acetato en la etapa **A** y el Intermediario **4** en forma de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

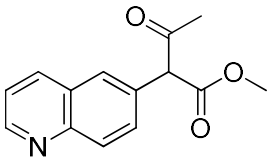
[00675] Etapa B: La mezcla de 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (321 mg, 1,4 mmol) y metil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (200 mg, 0,72 mmol) en AcOH (20 mL) se agitó a 120 °C durante 2 h para obtener el compuesto del título.

[00676] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,51 (br. s., 5H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (br. s., 4H), 3,18 (br. s.,2H), 2,37 (s., 3H), 2,18 (s, 2H). LC-MS: m/z 451,3 $(M+H)^+$.

[00677] Procedimiento general 2b:

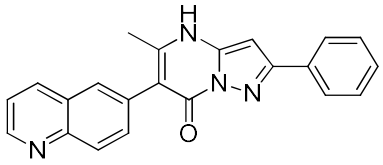


[00678] Etapa A: metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato



[00679] A una solución de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (14,8 g, 73,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 mL) se añadió LDA (1,5 M en THF, 60 mL, 88,3 mmol, 1,2 eq.) gota a gota a -30 ~ -35°C. La mezcla se agitó a -30 ~ -35 °C durante 30 min y cloruro de acetilo (5,6 mL, 78,8 mmol, 1,05 eq.) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3X30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el Intermediario del título 2 que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

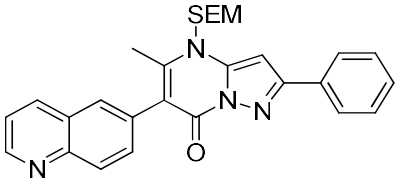
[00680] Etapa B: 5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00681] Una suspensión de metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (1,98 g, 8,17 mmol) y 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1 g, 6,28 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y AcOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para ajustarse hasta pH 7. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron para dar el Intermediario **3** (600 mg, 27% de rendimiento).

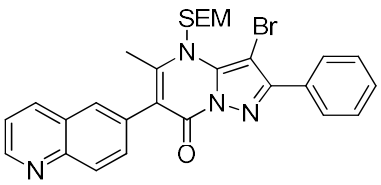
[00682] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,56 (br. s., 1 H), 8,94 (dd, J=4,25, 1,61 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 3 H), 7,96 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=8,66,1,91 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=8,36, 4,25 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 2,26 (s, 3 H).

[00683] Etapa C: 5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00684] A una solución de Intermediario 3 (500 mg, 1,42 mmol) y K2CO3 (393 mg, 2,84 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (473 mg, 2,84 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se calentó hasta 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (2X30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3X20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (30/1 a 10/1) para obtener el Intermediario 4 en forma de un sólido blanco (350 g, 51% de rendimiento).

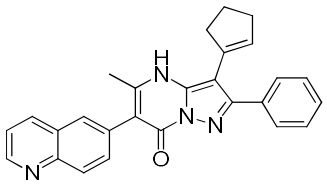
[00685] Etapa D: 3-bromo-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00686] A una solución de **Intermediario 4** (350 mg, 0,725 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió NBS (163 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=20/1) para obtener el Intermediario **5** (250 mg, 61% de rendimiento). LC-MS: m/z 561,1 $(M+H)^+$.

[00687] Los siguientes compuestos se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2b**, etapa E y etapa F, a partir del intermediario 5.

[00688] **Compuesto 215:** 3-(ciclopent-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



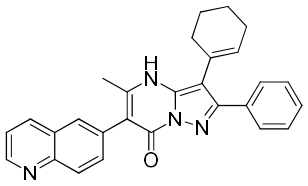
[00689] Etapa E estequiometría: 3-bromo-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (150 mg, 0,27 mmol), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (155,0 mg, 0,80 mmol),

cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19,2 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (174,8 mg, 0,53 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (11 mL, 10:1) bajo calentamiento a 100 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 549,3 $(M+H)^+$.

[00690] Etapa F: A la solución de 3-(ciclopent-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,5 mL)enfriado a 0 °C se añadió TFA (1 mL) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y NH_4OH se añadió hasta pH>7. La mezcla se diluyó con DCM (60 mL), se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-(ciclopent-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00691] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,76 (br. s., 1H), 8,85 – 9,08 (m, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 – 7,79 (m, 3H), 7,57 (dd, J = 7,9, 4,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,52 (m, 3H), 5,94 (br. s., 1H), 2,54 (br. s., 2H), 2,43 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H), 1,88 – 2,11 (m, 2H). LC-MS: m/z 419,2 $(M+H)^+$.

[00692] Compuesto 216: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



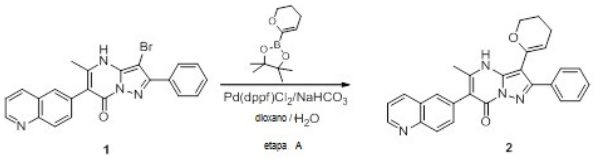
[00693] Etapa E estequiometría: 3-bromo-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,36 mmol), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (149,8 mg, 0,72 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (56,2 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (234,6 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (16 mL, 10:1) bajo calentamiento a 100 °C durante 1 hora por irradiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno. LC-MS: m/z 563,3 $(M+H)^+$.

[00694] Etapa F: A la solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (180 mg, 0,32 mmol) en DCM (0,5 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió TFA (2 mL) gota a gota. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y NH_4OH se añadió hasta pH>7. La mezcla se diluyó con DCM (120 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró

hasta sequedad para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00695] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,80 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,84 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 2H), 7,39 – 7,45 (m, 1H), 5,88 (br. s., 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,72 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 433,4 $(M+H)^+$.

[00696] Compuesto 217: 3-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

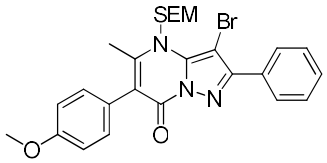


[00697] Etapa A: Una mezcla de 3-bromo-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,116 mmol), 2-(3,4-dihidro-2H-piran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (49 mg, 0,232 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8,4 mg, 0,012 mmol) y $NaHCO_3$ (19 mg, 0,232 mmol) en dioxano (9 ml) y H_2O (3 ml) se calentó hasta 100

°C durante 4 h bajo N_2. La mezcla se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado.

[00698] ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,90 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,95 – 8,02 (m, 1H), 7,79 – 7,91 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,50 (m, 3H), 4,97 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,12 – 4,22 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 – 2,27 (m, 2H), 1,90 – 2,04 (m, 2H). LC-MS: m/z 435,0 $(M+H)^+$.

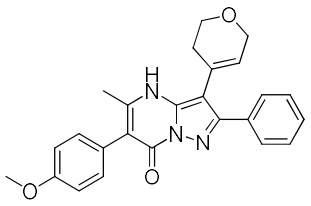
[00699] 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00700] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2b** usando el Intermediario **1** como metil 2-(4-metoxifenil)acetato en la etapa **A**.

[00701] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,89 – 7,93 (m, 2H), 7,45 – 7,51 (m, 3H), 7,18 – 7,27 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 – 7,06 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 5,90 (br. s., 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 – 3,82 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 0,99 – 1,08 (m, 2H), 0,03- 0,06 (m, 9H). LC-MS: m/z 468,2 $(M+H)^+$.

[00702] Compuesto 218: 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00703] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2b** (**etapa E-F**) usando el Intermediario 5 como 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona y el Intermediario **9** como 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa **E**.

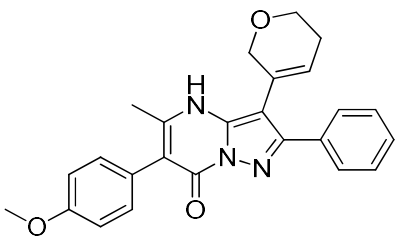
[00704] Etapa E: Una mezcla de 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,185 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (194,39 mg, 0,925 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (27,07 mg, 0,037 mmol) y Cs_2CO_3 (180,54 mg, 0,555 mmol) en 1,4 dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 100°C durante 1 hora por irradiación de microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 mL),

se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=20/1) para obtener 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 544,2 $(M+H)^+$.

[00705] Etapa F: A una solución de 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, 0,074 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (3 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se lavó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00706] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,78 (s, 1 H), 7,72 – 7,81 (m, 2 H), 7,40 – 7,51 (m, 3 H), 7,19 –7,29 (m, 2 H), 6,95 – 7,06 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 4,26 (d, J=2,42 Hz, 2 H), 3,79 – 3,86 (m, 5 H), 2,23 (s, 3 H), 2,12 – 2,18 (m, 2 H). LC-MS: m/z 414,0 $(M+H)^+$.

[00707] Compuesto 219: 3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00708] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2b** (**etapa E-F**) usando el Intermediario 5 como 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona y el Intermediario **9** como 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa **E**.

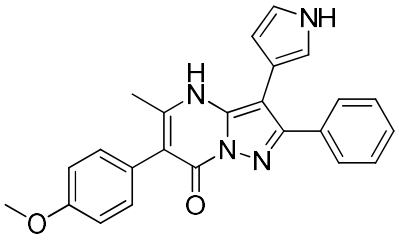
[00709] Etapa E: Una mezcla de 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,37 mmol), 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (156 mg, 0,74 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0,037 mmol) y Cs_2CO_3 (241 mg, 0,74 mmol) en dioxano (9 ml) y H_2O (3 ml) se calentó hasta 100 °C durante 4 h bajo N_2. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep (eluyendo PE/EA=1:1)

para dar el producto deseado (40 mg, 20% de rendimiento). LC-MS: m/z 544,3 $(M+H)^+$.

[00710] Etapa F: Una solución de 3-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, 0,074 mmol) en CH_2Cl_2/TFA (V:V=3:1, 8 ml) se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml), se alcalinizó con amoníaco (3 ml) y se concentró al vacío para dar el producto deseado.

[00711] ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 7,86 (br. s., 2H), 7,45 (br. s., 3H), 7,20 - 7,33 (m, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90 - 7,11 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 6,13 (br. s., 1H), 4,06 (br. s., 2H), 3,91 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (br. s., 2H). 2,30 (s, 3H). LC-MS: m/z 414,0 $(M+H)^+$.

[00712] **Compuesto 220:** 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(1H-pirrol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00713] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **2b** (**etapa E-F**) usando el

Intermediario 5 como 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona y compuesto 9 como ácido (1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)borónico en la etapa **E**.

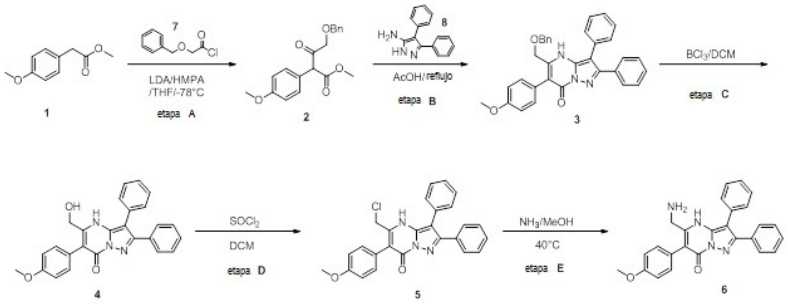
[00714] Etapa E: A un tubo sellado charged con 3-bromo-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,37 mmol), ácido (1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il)borónico (395 mg, 1,48 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (259 mg, 0,37 mmol) y Cs_2CO_3 (482 mg, 1,480 mmol) se añadió DMF (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 120°C por irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH= 50/1) para obtener 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(1H-pirrol-3-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (70 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 527,2 $(M+H)^+$.

[00715] Etapa F: Una solución de 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(1H-pirrol-3-il)-4-((2-

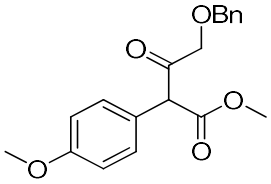
(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona(30 mg, 0,057 mmol) en DMSO se calentó hasta 150 °C en un tubo sellado por irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

[00716] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,63 (br. s., 1 H), 11,02 (br. s., 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 3 H), 7,24 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 6,99 (d, J=8,87 Hz, 2 H), 6,84 - 6,92 (m, 2 H), 5,97 - 6,06 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H). LC-MS: m/z 397,0 $(M+H)^+$.

[00717] Procedimiento general 3:

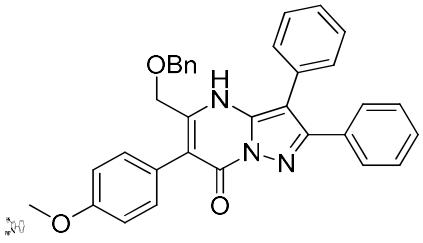


[00718] Etapa A: metil 4-(benciloxi)-2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



[00719] A la solución de **Intermediario 1** (36 g, 0,2 mol) y HMPA (7,2 g, 0,02 mol) en THF a −78°C se añadió LDA (2M en THF; 100 ml, 0,2 mol) durante 20 min. Después de agitar durante 1 hora a −78°C, cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (36,8 g, 0,2 mol) se añadió gota a gota con un embudo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Solución acuosa saturada de NH4Cl se añadió. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3X50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE / EtOAc=20/1) para dar el **Intermediario 2** (38 g, 58%) en forma de un aceite marrón.

[00720] Etapa B: 5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

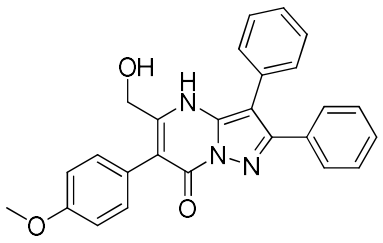


[00721] Intermediario 2 (38 g, 0,166 mol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (40 g, 0,174 mol) se disolvieron en AcOH

(300 ml). La mezcla se calentó hasta 95°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se secaron al vacío para dar el Intermediario **3** (28 g, 47% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

[00722] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,99 (br. s., 1H), 7,20 – 7,50 (m, 17H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). LC-MS: m/z 514,3 $(M+H)^+$.

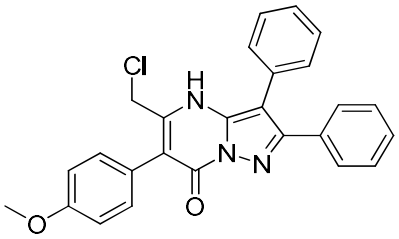
[00723] Etapa C: Compuesto 221: 5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00724] A una solución de **Intermediario 3** (534 mg, 1 mmol) en DCM se añadió BCl_3 (1,0 M en DCM, 3 ml, 3 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de MeOH y se concentró. El residuo se mezcló con hidrógeno-carbonato de sodio solución y acetato de etilo con agitación durante 30 min. Los precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar el Intermediario 4 (400 mg, 94% de rendimiento).

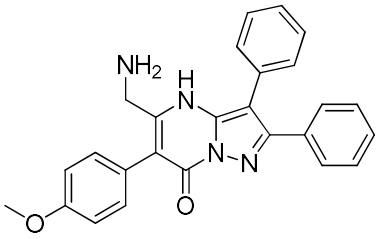
[00725] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,40 (s, 1H), 7,39 – 7,54 (m, 5H), 7,21 – 7,39 (m, 7H), 6,93– 7,06 (m, 2H), 5,59 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). LC-MS: m/z 424,3 $(M+H)^+$.

[00726] Etapa D: 5-(clorometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00727] A una suspensión de **Intermediario 4** (88 g, 0,208 mol) en DCM (500 ml) se añadió $SOCl_2$ (120 ml) con un embudo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar el Intermediario **5** (110 g) en forma de un sólido blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

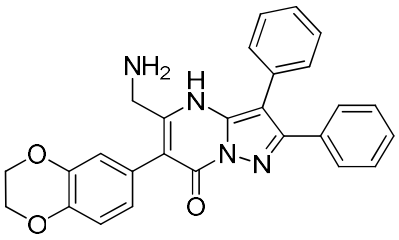
[00728] Etapa E: Compuesto 222: 5-(aminometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00729] Una mezcla de **Intermediario 5** (200 g, 0,453 mol) y NH_3 (7,0 M en MeOH, 2500 ml, 17 mol) en un autoclave se agitó a 60°C durante la noche. Los precipitados se agitaron en una solución mixta (50 ml, DMF:MeOH=1:1) a 45°C durante 4 h para dar el compuesto del título **6**.

[00730] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,97 (br. s., 1H), 8,38 (br. s., 3H), 7,29 - 7,59 (m, 12H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,90 (br. s., 2H), 3,83 (s, 3H). LC-MS: m/z 423,1 $(M+H)^+$.

[00731] Compuesto 223: 5-(aminometil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00732] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general **3** usando el Intermediario **1 como metil**

2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetato en la etapa **A**.

[00733] Etapa A: Una solución de LDA (2M en THF; 14,1 ml, 28,1 mmol) se añadió durante 20 min a la solución de metil 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)acetato (3,9 g, 18,8 mmol) y HMPA (671 mg, 3,75 mmol) en THF a -78°C. Después de agitar durante 1 hora a -78°C, cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (4,14 g, 22,5 mmol) se añadió gota a gota con un embudo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Solución acuosa saturada de NH4Cl se añadió y se extrajo con DCM (3X50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE / EtOAc=20/1) para obtener metil 4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-oxobutanoato (2,6 g) en forma de un aceite amarillo. LC-MS: m/z 357,1 $(M+H)^+$.

[00734] Etapa B: metil 4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-oxobutanoato (600 mg, 1,68 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (356 mg, 1,52 mmol) se disolvió en AcOH (10 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 16 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se

extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH=30:1) para obtener 5-((benciloxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (400 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 542,2 $(M+H)^+$.

[00735] Etapa C: A un tubo cargado con 5-((benciloxi)metil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 g, 0,37 mmol) se añadió BCl_3 (5 ml, 5 mmol, 1,0 M en DCM) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con MeOH y se concentró. El residuo se alcalinizó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo con DCM y se concentró al vacío para obtener 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(hidroximatil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 451,2 $(M+H)^+$.

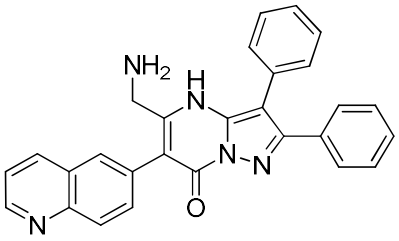
[00736] Etapa D: A una suspensión de 6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(hidroximatil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg, 0,264 mmol) en DCM (5 ml) se añadió $SOCl_2$ (63 mg, 0,453 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó por adición de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para obtener 5-(clorometil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (90 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 470,1 $(M+H)^+$.

[00737] Etapa E: Una mezcla de 5-(clorometil)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (20 mg, 0,042 mmol) en 7N NH_3/MeOH (3 ml) en un tubo sellado se agitó a 100°C durante la noche para obtener el compuesto del título.

[00738] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,11 (br. s., 2 H), 7,44 (br. s., 4 H), 7,37 (br. s., 4 H), 6,86 - 7,00 (m, 2 H), 6,83 (br. s., 1 H), 4,30 (s, 3 H), 3,89 (br. s., 1 H). LC-MS: m/z 452,1 $(M+H)^+$.

[00739] Compuesto 224: 5-(aminometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00740] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general **3** usando el Intermediario **1** como metil 2-(quinolin-6-il)acetato en la etapa **A**.

[00741] Etapa B: metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (8,6 g, 0,024 mol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (5,64 g, 0,024 mol) se disolvió en AcOH (300 ml). La mezcla se calentó hasta 95°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para obtener 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (10 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 535,2 $(M+H)^+$.

[00742] Etapa C: A una solución de 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (10 g, 18,7 mmol) en DCM (100 ml) se añadió BCl_3 (25 ml, 25 mmol, 1,0 M en DCM) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se neutralizó

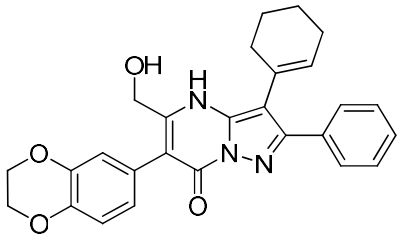
con MeOH y se concentró. El residuo se agitó con hidrógeno-carbonato de sodio solución y acetato de etilo durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para obtener 5-(hidroximatil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (8 g, 96% de rendimiento). LC-MS: m/z 445,1 $(M+H)^+$.

[00743] Etapa D: A una suspensión de 5-(hidroximatil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (500 mg, 1,126 mmol) en DCM (3 ml) enfriado en baño de hielo se añadió $SOCl_2$ (670 mg, 5,631 mmol) gota a gota. La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=20:1) para obtener 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (300 mg). LC-MS: m/z 463,1 $(M+H)^+$.

[00744] Etapa E: A una solución de 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (150 mg, 0,324 mmol) en DMF se añadió 7N NH_3 en metanol (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 40°C durante 65 horas en un tubo sellado para obtener el compuesto del título.

[00745] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,89 (dd, J=4,16, 1,75 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=7,52 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=8,87 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 5 H), 7,34 - 7,40 (m, 3 H), 7. 29 (t, J=7. 52 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=7,25 Hz, 1 H), 3,85 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 444,8 $(M+H)^+$.

[00746] Compuesto 225: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(hidroximatil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00747] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general **3** (**etapa B-C**) usando el Intermediario **2** como metil 4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-oxobutanoato y el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00748] Etapa B: metil 4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-oxobutanoato (662 mg, 1,85 mmol) y 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (400 mg, 1,67 mmol) se disolvieron en AcOH (10 ml).

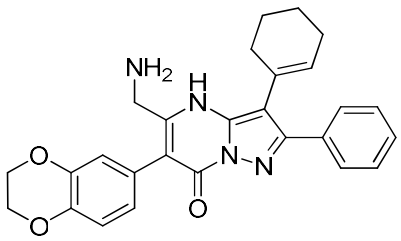
La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 16 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH=30:1) para obtener 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (400 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 546,2 $(M+H)^+$.

[00749] Etapa C: A una suspensión de 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (260 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 1,0 M BCl_3 en DCM (1,43 ml, 1,43 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (20 mL) para obtener el compuesto del título.

[00750] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,21 (s, 1 H), 7,78 (d, J=6,98 Hz, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 4 H), 6,85 - 6,92 (m, 2 H), 6,78 - 6,82 (m, 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 5,68 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,33 (d, J=5,10 Hz, 2 H), 4,29 (s, 3 H), 2,22

(br. s., 2 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,70 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 456,2 $(M+H)^+$.

[00751] **Compuesto 226:** 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00752] Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general **3**, etapa E-F, a partir del 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(hidroximatil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 225**).

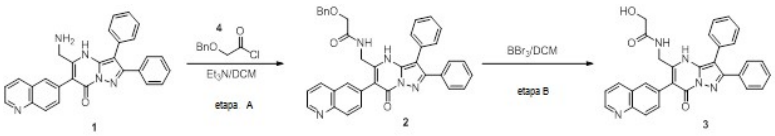
[00753] Etapa E: A una suspensión de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-(hidroximatil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 225**, 100 mg, 0,264 mmol) en DCM (3 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió $SOCl_2$ (52 mg, 0,0,44 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con

salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH=40:1) para obtener 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (70 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 474,2 $(M+H)^+$.

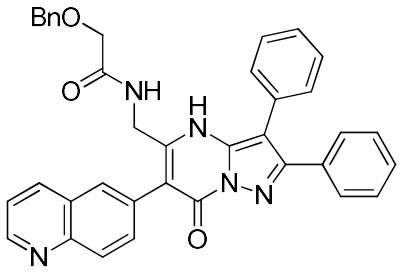
[00754] Etapa F: Una mezcla de 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (70 mg, 0,148 mg) en 7N NH_3/MeOH (5 ml) en un tubo sellado se agitó a 100°C durante la noche para obtener el compuesto del título.

[00755] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,74 (br. s., 1 H), 8,24 (br. s., 2 H), 7,77 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 7,40 – 7,53 (m, 3 H), 6,86 – 7,03 (m, 2 H), 6,82 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 5,92 (br. s., 1 H), 4,30 (s, 4 H), 3,94 (br. s., 2 H), 2,23 (br. s., 2 H), 2,05 (br. s., 2 H), 1,70 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 455,2 $(M+H)^+$.

[00756] Compuesto 227

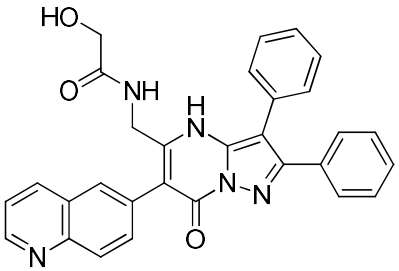


[00757] Etapa A: 2-(benciloxi)-N-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)acetamida



[00758] A una solución de **Intermediario 1** (**Compuesto 224**, 100 mg, 0,226 mmol) y Et_3N (68,6 mg, 0,68 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (42 mg, 0,45 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=20/1) para obtener el Intermediario **2** (40 mg, 30% de rendimiento).

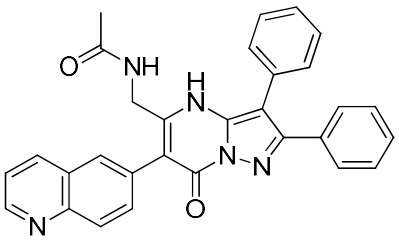
[00759] **Etapa B: Compuesto 227:** 2-hidroxi-N-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)acetamida



[00760] A una solución de **Intermediario 2** (40 mg, 0,068 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente 1M BBr_3 en DCM (3 ml, 3 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de MeOH. La mezcla resultante se vertió en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3*20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **3.**

[00761] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,94 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,38 (d, J=7,25 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,76 (dd, J=8,60, 1,88 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J=8,33,4,30 Hz, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 5 H), 7,32 - 7,41 (m, 5 H), 5,59 (br. s., 1 H), 4,25 (br. s., 2 H), 3,77 (d, J=5,37 Hz, 2 H), LC-MS : m/z 502,8 $(M+H)^+$.

[00762] **Compuesto 228:** N-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)acetamida



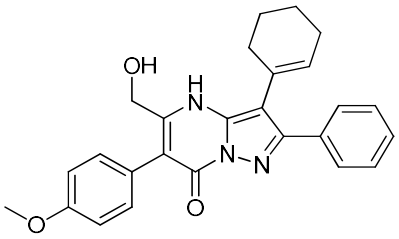
[00763] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Compuesto **227** (**etapa A**) usando el Intermediario **4** como cloruro de acetilo en la etapa **A**.

[00764] A una solución de 5-(aminometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 224**, 100 mg, 0,226 mmol) y DIPEA (87,3 mg, 0,68 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de acetilo (21,24 mg, 0,271 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título.

[00765] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,90 (br. s., 1 H), 8,35 (d, J=8,87 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,02 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 7,89 (br. s., 1 H), 7,76 (d, J=7,79 Hz,

1H), 7,50 – 7,56 (m, 5 H), 7,29 – 7,39 (m, 5 H), 7,20 (d, J=6,98 Hz, 1 H), 4,07 (br. s., 2 H), 1,82 (s, 3 H). LC-MS : m/z 485,9 $(M+H)^+$.

[00766] Compuesto 229: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00767] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3**, etapa B-C, usando el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

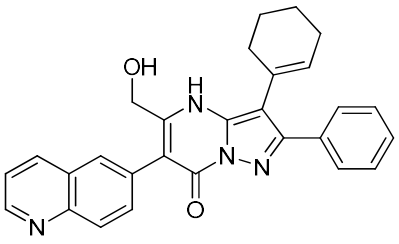
[00768] Etapa B: metil 4-(benciloxi)-2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (597 mg, 1,67 mmol) y 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (400 mg, 1,67 mmol) se disolvieron en AcOH (10 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se secaron al vacío para dar 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

(200 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC–MS: m/z 513,9 $(M+H)^+$.

[00769] Etapa C: A una solución de 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,1 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Pd/C (50 mg) y HCl (3drops). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con hidrógeno-carbonato de sodio solución y acetato de etilo con agitación durante 30 min para dar el compuesto del título.

[00770] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,27 (br. s., 1H), 7,64 – 7,91 (m, 2H), 7,35 – 7,62 (m, 4H), 7,22 – 7,35 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 – 7,02 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 5,87 (br. s., 1H), 5,75 (br. s., 1H), 4,26 – 4,45 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 1,98 – 2,11 (m, 2H), 1,70 (br. s., 4H). LC–MS: m/z 428,3 $(M+H)^+$.

[00771] Compuesto 230: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



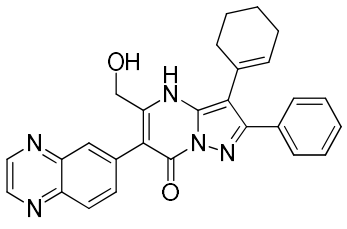
[00772] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3** (**etapa A–C**) usando el Intermediario **1** como metil 2-(quinolin-6-il)acetato en la etapa **A** y el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00773] Etapa B: metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (730 mg, 2,01 mmol) y 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 2,1 mmol) se disolvieron en AcOH (15 ml). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 16 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se secaron al vacío para dar 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (700 mg, 65% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 538,9 $(M+H)^+$.

[00774] Etapa C: A una solución de 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (700 mg, 1,3 mmol) en DCM se añadió BCl_3 (1,0 M en DCM, 2,2 ml, 2,2 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de MeOH y se concentró. El residuo se mezcló con hidrógeno-carbonato de sodio solución y acetato de etilo con agitación durante 30 min para dar el compuesto del título.

[00775] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,87 - 8,96 (m, 1H), 8,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73- 7,82 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,82 (br. s., 1H), 4,35 (s, 2H), 2,19 (br. s., 4H), 1,70 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 449,3 $(M+H)^+$.

[00776] Compuesto 231: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



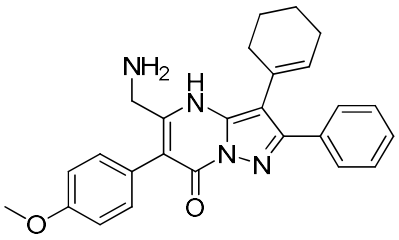
[00777] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3** (**etapa A-C**) usando el Intermediario

1 como metil 2-(quinoxalin-6-il)acetato en la etapa **A** y el Intermediario 8 como 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa **B**.

[00778] Etapa C: A la solución de 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona(170 mg, 0,32 mmol) en DCM (8 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió BCl_3 (1,5 mL, 1,0 M en DCM) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se neutralizó por adición cuidadosa de NaHCO3 saturado (8 mL), se diluyó con DCM (80 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00779] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,57 (br. s., 1H), 8,99 (s, 2H), 8,07 - 8,22 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,73- 7,84 (m, 2H), 7,38 - 7,58 (m, 3H), 5,90 (br. s., 1H), 5,77 (br. s., 1H), 4,42 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,23 (br. s., 2H), 2,09 (s, 2H), 1,72 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 450,3 $(M+H)^+$.

[00780] Compuesto 232: 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00781] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3**, etapa D-E, a partir del 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 229**).

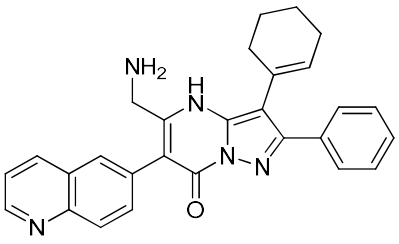
[00782] Etapa D: A una suspensión de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 229**, 140 mg, 0,32 mol) en DCM (10 ml) se añadió $SOCl_2$ gota a gota (386 mg, 3,2 mmol) a -20^0C. La mezcla se agitó a -20^0C durante 1 hora hasta que se consumió SM. A continuación, la reacción se neutralizó por adición de MeOH a -20^0C. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DMC: MeOH = 50:1) en una 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg) en forma de un sólido blanco.

[00783] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,74 – 7,83 (m, 2H), 7,37 – 7,53 (m, 3H), 7,25 – 7,32 (m, 2H), 6,95 – 7,03 (m, 2H), 5,87 (br. s., 1H), 5,76 (s, 1H), 4,33 (br. s., 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 2,07 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 446,3 $(M+H)^+$.

[00784] Etapa E: Una suspensión de 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,11 mmol) y KI (18 mg, 0,11 mmol) en NH_3 en MeOH (7 M, 10 mL) se agitó a 80^{0}C durante 1 h bajo irradiación de microondas para obtener el compuesto del título.

[00785] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (br. s., 1H), 7,15 – 7,24 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93– 7,00 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 5,68 (br. s., 1H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (br. s., 2H), 2,11 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 1,58 – 1,79 (m, 4H). LC-MS: m/z 427,4 $(M+H)^+$.

[00786] **Compuesto 233:** 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



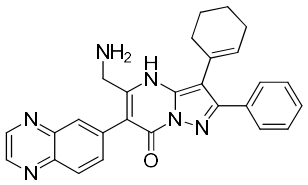
[00787] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3**, etapa D-E, a partir del 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 230**)

[00788] Etapa D: A una suspensión de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 230**, 160 mg, 0,357 mol) en DCM (5 ml) se añadió $SOCl_2$ (1 ml) con un embudo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (170 mg) en forma de un sólido blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 466,9 $(M+H)^+$

[00789] Etapa E: Una mezcla de 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (80 mg, 0,171 mol) y NH_3 (7,0 M en MeOH, 10 ml, 70 mol) en autoclave se agitó a 40°C durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua para obtener el compuesto del título.

[00790] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,84 – 8,93 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 – 7,78 (m, 3H), 7,52 – 7,58 (m, 1H), 7,28 – 7,47 (m, 3H), 5,71 (br. s., 1H), 3,85 (s, 2H), 2,39 (br. s., 2H), 2,11 (br. s., 2H), 1,57 – 1,79 (m, 4H). LC-MS: m/z 448,5 $(M+H)^+$.

[00791] **Compuesto 234:** 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00792] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3**, etapa D-E, a partir del 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 231**).

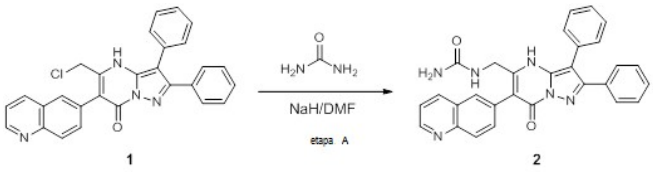
[00793] **Etapa D:** A la solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 231**, 100 mg, 0,22 mmol) y DMF (1 gota, cat.) en DCM se añadió cloruro de tionilo (0,2 mL) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se continuó agitando a 0 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (60 mL), se lavó con NaHCO3 saturado (15 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH: 25:1) para obtener 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona(90 mg) en forma de sólido amarillo. LC-MS: m/z 468,3 $(M+H)^+$.

[00794] **Etapa E:** La solución de 5-(clorometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (85 mg, 0,18 mmol) en NH_3 (4 mL, 7,0 M en MeOH) se agitó a 40 °C en un tubo sellado durante 12 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para obtener 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00795] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,92 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,42

(t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,69 (br. s., 1H), 3,88 (s, 2H), 2,40 (br. s., 2H), 2,12 (br. s., 2H), 1,60 - 1,78 (m, 4H). LC-MS: m/z 449,3 $(M+H)^+$.

[00796] **Compuesto 235:** 1-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)urea



[00797] **Intermediario 1** se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **3** (**etapa A-D**) usando el Intermediario **1** como metil 2-(quinolin-6-il)acetato.

[00798] **Etapa A:** NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 28,6 mg, 0,7 mmol) se añadió en porciones a la solución de urea (41,0 mg, 0,6 mmol) en DMF (10 mL) enfriado hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,2 mmol) luego se añadió y se agitó a 80 °C durante 10 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, agua se añadió y el precipitado se filtró para obtener 1-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)urea.

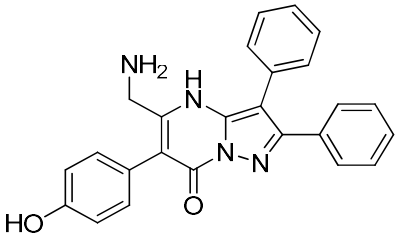
[00799] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,89 (br. s., 1H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (br. s., 1H),

7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,59 (m, 6H), 7,24 – 7,36 (m,5H), 7,14 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (br. s., 1H), 5,76 (br. s., 2H), 4,02 (br. s., 2H). LC–MS: m/z 487,2 $(M+H)^+$.

[00800] Procedimiento general 4:



[00801] Etapa A: Compuesto 236: 5-(aminometil)-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

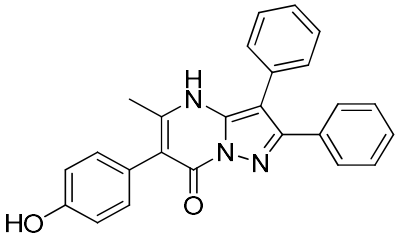


[00802] A una solución de **Intermediario 1** (**Compuesto 222,** 100 mg, 0,237 mmol) en 1 ml DCM se añadió cuidadosamente 5 ml BBr_3 (1,0 M en DCM, 5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de agua helada a 0°C. Los sólidos precipitados se filtraron para dar el compuesto del título **2**.

[00803] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,49 – 7,59 (m, 4 H), 7,32 – 7,38 (m, 3 H), 7,26 (t, J=7,52 Hz, 2 H), 7,06 – 7,14 (m, 3

H), 6,79 (d, J=8,33 Hz, 2 H), 3,73 (s, 2 H). LC-MS: m/z 409,0 $(M+H)^+$.

[00804] Compuesto 237: 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

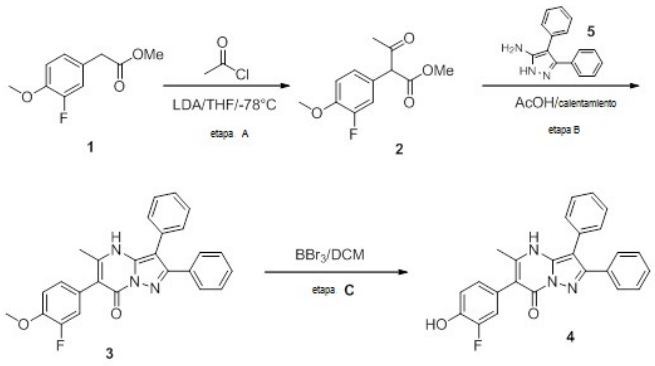


[00805] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **4** usando el Intermediario **1** en forma de 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 209**) en la etapa **A.**

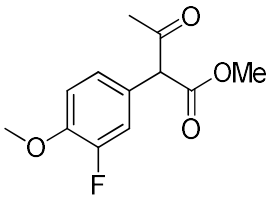
[00806] Una mezcla de 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 209**, 60 mg, 0,147 mmol) y BBr_3 (1M en diclorometano, 5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se neutralizó con metanol a 0 °C y luego se evaporó hasta sequedad para obtener 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00807] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,84 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 7,37 – 7,58 (m, 5 H), 7,25 – 7,37 (m, 5 H), 7,12 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H), 6,82 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H). LC-MS: m/z 394,1 $(M+H)^+$.

[00808] Compuesto 238: 6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



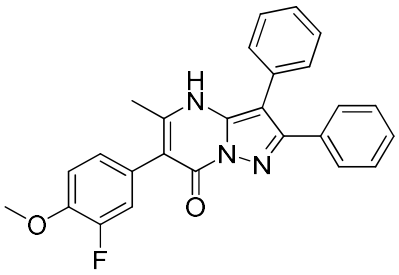
[00809] Etapa A: metil 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



[00810] A una solución de metil 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetato (1 g, 5,0 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente LDA (2,5 ml, 2 mmol/ml en THF) a -30 °C. A continuación, cloruro de acetilo (500 mg, 6,5 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 °C y se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (400 mg) en forma

de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

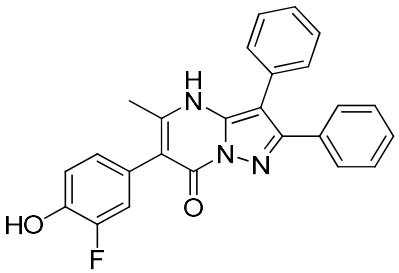
[00811] Etapa B: 6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00812] Una solución de metil 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (crudo, 400 mg) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,86 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró para dar el producto deseado 6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 57% de rendimiento).

[00813] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,04 (s, 1H), 7,39 – 7,51 (m, 5H), 7,24 – 7,38 (m, 6H), 6,94 (dd, J = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LC-MS: m/z 426,2 $(M+H)^+$.

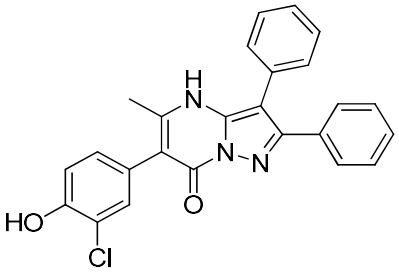
[00814] Etapa C: Compuesto 238: 6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00815] A una solución de 6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió lentamente BBr_3 (1 ml, 1 mmol/ml en CH_2Cl_2). Y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se ajustó hasta pH=7 con solución saturada de NaHCO3. El precipitado se filtró para dar el producto deseado 6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00816] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,57 (s, 1 H), 7,54 (dd, *J*=7,7, 1,7 Hz, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H), 7,26 (t, *J*=7,7 Hz, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,02 (dd, *J*=12,8, 1,7 Hz, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H). LC-MS: m/z 411,9 $(M+H)^+$.

[00817] Compuesto 239: 6-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00818] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Compuesto **238**, etapa A-C, a partir del metil 2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetato.

[00819] Etapa A: A una solución de metil 2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetato (2g, 9,346 mmol) en THF (20 ml) se añadió LDA (1,5 M en THF, 8,1 mL, 12,15 mmol) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. y cloruro de acetilo (822 mg, 10,28 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3X30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA=0-30%) para obtener metil 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (500 mg) en forma de un aceite amarillo. LC-MS: m/z 257,1 $(M+H)^+$.

[00820] Etapa B: Una suspensión de metil 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (200 mg, 0,850 mmol) y 3,4-

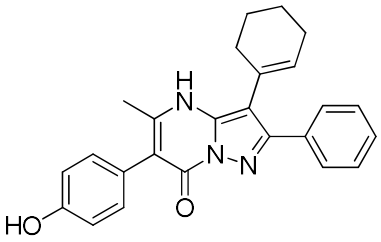
difenil-1H-pirazol-5-amina (261 mg, 1,020 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y AcOH (1 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo protección de N2. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para ajustarse pH = 7 y se filtró. La torta filtrante se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=20:1) para obtener 6-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 442,1 $(M+H)^+$.

[00821] Etapa C: A una solución de 6-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,113 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 1,0 M BBr_3 en DCM (3 ml, 3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título.

[00822] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,94 (br. s., 1 H), 10,24 (s, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 4 H), 7,38 (d,J=7,25 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=5,10 Hz, 4 H), 7,29 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 7,07 - 7,12

(m, 1 H), 7,00 – 7,05 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H). LC–MS: m/z 428,1 $(M+H)^+$.

[00823] Compuesto 240: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



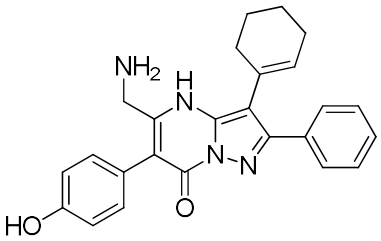
[00824] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **4** usando el Intermediario **1** en forma de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 212**) en la etapa **A**.

[00825] A una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 212**, 50 mg, 0,118 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 1,0 M BBr_3 en DCM (3 ml, 3 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua helada a –10 °C y se concentró para obtener el compuesto del título.

[00826] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,76 (d, J=7,02 Hz, 2 H), 7,30 – 7,52 (m, 3 H), 7,09 (m, J=7,93 Hz, 2 H), 6,82 (m, J=7,93

Hz, 2 H), 5,83 (br. s., 1 H), 2,21 (br. s., 3 H), 2,18 (br. s., 2 H), 2,03 (br. s., 2 H), 1,67 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 398,0 $(M+H)^+$.

[00827] **Compuesto 241:** 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-hidroxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

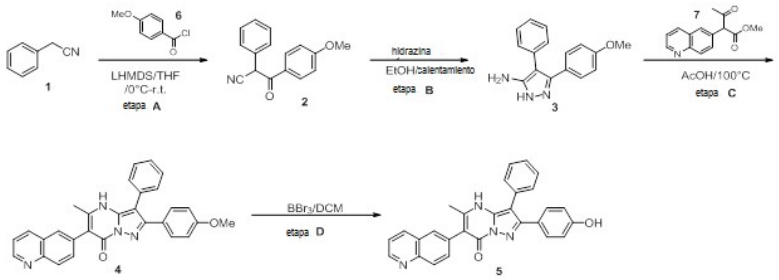


[00828] Este compuesto se preparó de acuerdo con el Procedimiento general **4** usando el Intermediario **1** en forma de 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 232**) en la etapa **A**.

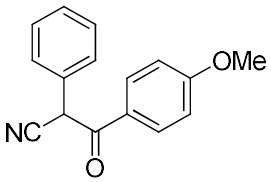
[00829] A una solución de 5-(aminometil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 232**, 85 mg, 0,2 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 1,0 M BBr_3 en DCM (3 ml, 3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, La reacción se neutralizó con agua helada y se concentró para obtener el compuesto del título.

[00830] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,21 (s, 1 H), 7,69 (d, J=6,72 Hz, 2 H), 7,37 (d, J=6,98 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=6,72 Hz, 1 H), 7,06 (m, J=8,06 Hz, 2 H), 6,77 (m, J=8,33 Hz, 2 H), 5,66 (br. s., 1 H), 3,68 (br. s., 3 H), 2,34 (br. s., 2 H), 2,09 (br. s., 2 H), 1,53- 1,74 (m, 4 H). LC-MS: m/z 413,2 $(M+H)^{+}$.

[00831] Compuesto 242



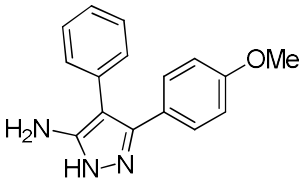
[00832] Etapa A: 3-(4-metoxifenil)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



[00833] A una solución de 2-fenilacetonitrilo (1 g, 8,536 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiHMDS (2,0 M en THF, 5,1 mL, 10,2 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó hasta temperatura ambiente durante 15 min. El cloruro de 4-metoxibenzoílo (1,75 g,

10,24 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3X10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener producto crudo (2,5 g) en forma de un aceite amarillo. LC-MS: m/z 252,1 $(M+H)^+$.

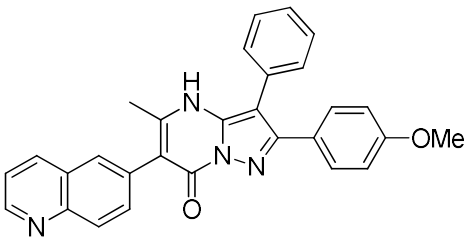
[00834] Etapa B: 3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[00835] Una suspensión de 3-(4-metoxifenil)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo (2 g, 8,761 mmol) e hidrato de hidrazina (2,4 g, 43,804 mmol) en EtOH (10 ml) y AcOH(2 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo protección de N2. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, se alcalinizó con hidrógeno-carbonato de sodio solución para ajustarse pH = 7 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA=3:1) para obtener 3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina (700 mg) en forma de un sólido blanco.

[00836] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,76 - 11,92 (m, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,33- 4,63 (m, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS: m/z 266,1 $(M+H)^+$.

[00837] Etapa C: **Compuesto 243**: 2-(4-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

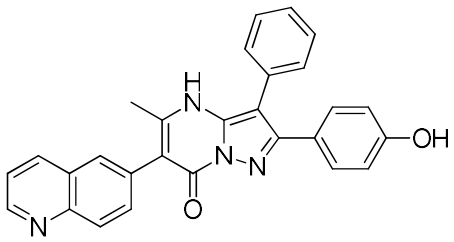


[00838] Una suspensión de 3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina (250 mg, 0,942 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (458 mg, 1,885 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y AcOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo protección de N2. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, se alcalinizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para ajustarse pH = 7 y se filtró para obtener 2-(4-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00839] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,75 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=8,54 Hz, 1

H), 7,93- 7,99 (m, 1 H), 7,75 (dd, J=8,70, 1,68 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=8,24, 4,27 Hz, 1 H), 7,41 – 7,51 (m, 3 H), 7,34 – 7,40 (m, 4 H), 6,90 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H). LC-MS: m/z 459,2 $(M+H)^+$.

[00840] Etapa D: Compuesto 242: 2-(4-hidroxifenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

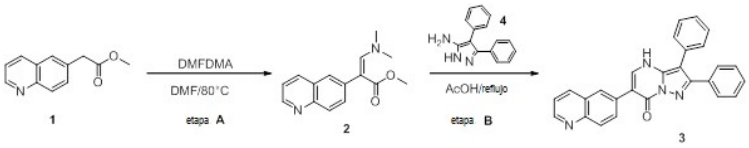


[00841] A una solución de 2-(4-metoxifenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,225 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 1,0 M BBr_3 en DCM (3 ml, 3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título.

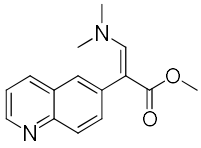
[00842] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,97 (br. s., 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,93 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=7,52 Hz, 1 H),

8,07 (d, J=8,87 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=8,60, 1,88 Hz, 1 H), 7,57 (dd,J=8,33, 4,30 Hz, 1 H), 7,42 – 7,49 (m, 2 H), 7,35 – 7,41 (m, 3 H), 7,27 (m, J=8,60 Hz, 2 H), 6,71 (m, J=8,60 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H). LC–MS: m/z 445,2 $(M+H)^+$.

[00843] Compuesto 244

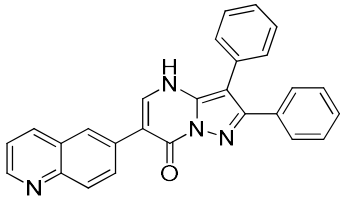


[00844] Etapa A: (E)–metil 3–(dimetilamino)–2–(quinolin–6–il)acrilato



[00845] La solución de metil 2–(quinolin–6–il)acetato (3,0 g, 14,9 mmol) y DMF–DMA (4,0 mL) en DMF se agitó a 85 °C durante 12 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo (3,8 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS: m/z 257,3 $(M+H)^+$.

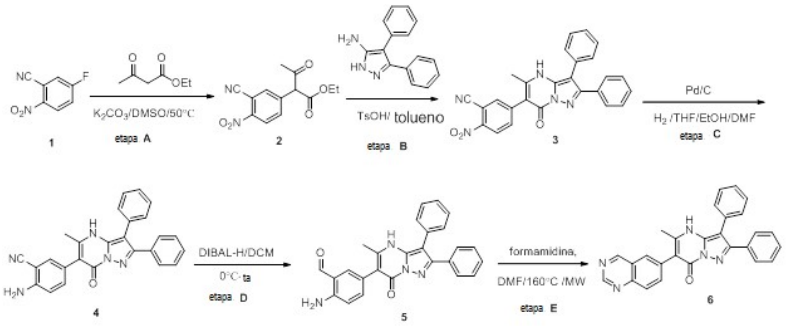
[00846] Etapa B: Compuesto 244: 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



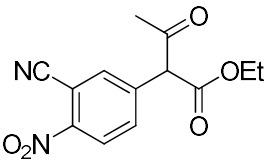
[00847] La solución de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina(200 mg, 0,9 mmol) y (E)-metil 3-(dimetilamino)-2-(quinolin-6-il)acrilato (283,2 mg, 1,1 mmol) en AcOH (3 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, NaHCO3 saturado (6 mL) se añadió y el precipitado se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (2 mL) y MeOH (2 mL) para obtener 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00848] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,69 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,37 – 8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 – 8,16 (m, 2H), 8,03- 8,10 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,54 (m, 4H), 7,32 – 7,45 (m, 6H). LC-MS: m/z 415,3 $(M+H)^+$.

[00849] Compuesto 245



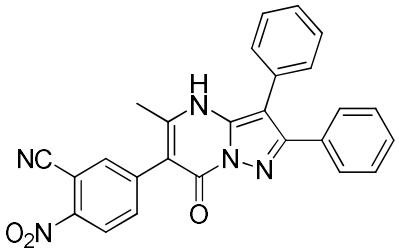
[00850] Etapa A: etil 2-(3-ciano-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato



[00851] 5-fluoro-2-nitrobenzonitrilo (5 g, 30 mmol), etil 3-oxobutanoato (7,8 g, 60 mmol) y K_2CO_3 (12,46 g, 90 mmol) en DMSO (50 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se acidificó con HCl (1 M) hasta pH=7 y se extrajo con EA (50 mL X 3). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 3:1) para obtener el **Intermediario 2** (6,15 g, 77% de rendimiento).

[00852] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). LC-MS: m/z 277,2 $(M+H)^+$.

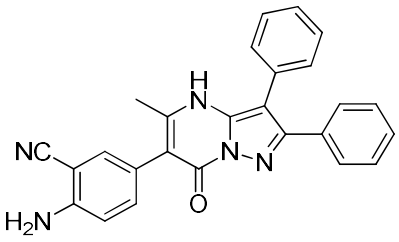
[00853] Etapa B: 5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-nitrobenzonitrilo



[00854] Una mezcla de **Intermediario 2** (3 g, 11 mmol), 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (2,7 g, 11 mmol) y TsOH (200 mg, 1,1 mmol) en tolueno (20 mL) se agitó a 120 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para dar el sólido amarillo crudo que se recristalizó en MeOH para dar el **Intermediario 3** puro (2,5 g, 51% de rendimiento).

[00855] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 - 8,30 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 10H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: m/z 448,1(M+H)$^+$.

[00856] Etapa C: 2-amino-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) benzonitrilo

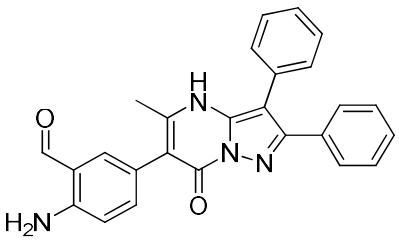


[00857] El Intermediario **3** (3 g, 0,7 mmol) y 10% Pd/C (300 mg) en DMF (10 mL) y MeOH (50 mL) se agitó a temperatura

ambiente durante 16 h bajo atmósfera de H2. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE:EA=10:1~1:1) para dar el Intermediario **4** (1,8 g, 64% de rendimiento).

[00858] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,91 (s, 1H), 7,38 – 7,52 (m, 5H), 7,21 – 7,38 (m, 7H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 418,3$(M+H)^+$.

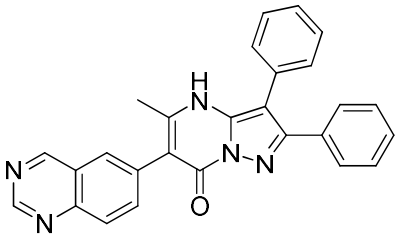
[00859] Etapa D: 2-amino-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) benzaldehído



[00860] El Intermediario **4** (800 mg, 1,9 mmol) en DCM seco (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y DIBAL-H (19 mmol, 2M) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se neutralizó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE;EA=1:1) para obtener el Intermediario **5** (150 mg, 19% de rendimiento).

[00861] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,90 (br. s., 1H), 9,85 (s, 1H), 7,38 – 7,51 (m, 6H), 7,22 – 7,38 (m, 8H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). LC-MS: m/z 421,5 $(M+H)^+$.

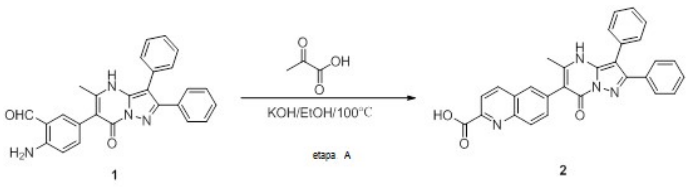
[00862] Etapa E: Compuesto 245: 5-metil-2,3-difenil-6-(quinazolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00863] El Intermediario **5** (60 mg, 0,14 mmol) y formamidina (126 mg, 2,86 mmol) en DMF se agitó a 160 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener el compuesto del título **6.**

[00864] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,13 (br. s., 1H), 9,66 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,95 - 8,05 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 6H), 7,34 - 7,41 (m, 5H), 2,27 (s, 3H). LC-MS: m/z 430,2 $(M+H)^+$.

[00865] Compuesto 246: ácido 6-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina-2-carboxílico

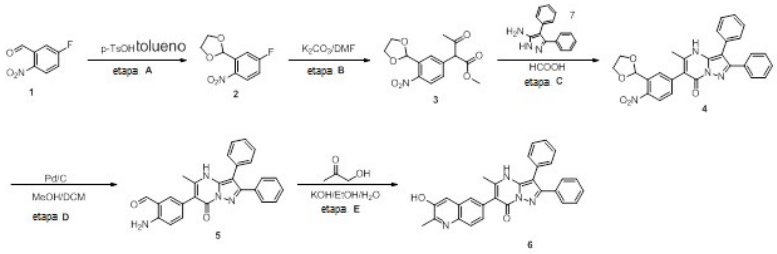


[00866] Etapa A: 2-amino-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzaldehído (50 mg, 0,12 mmol), ácido 2-oxopropanoico (52 mg, 0,6 mmol) y

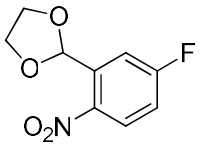
KOH (23 mg, 0,6 mmol) en EtOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se acidificó con 1 M HCl hasta pH=6 y se extrajo con DCM (10 ml X 3). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto deseado.

[00867] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,12 (br. s., 1H), 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,24 (m, 2H), 8,09 (br. s., 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,50 (m, 5H), 7,33– 7,42 (m, 6H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: m/z 473,5 $(M+H)^+$.

[00868] **Compuesto 247**



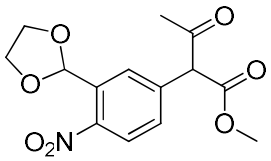
[00869] Etapa A: 2-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1,3-dioxolano



[00870] A una solución de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (5,0 g, 29,6 mmol) en tolueno (150 mL) se añadió etilenglicol (2,75 g, 44,4 mmol) y p-TSOH (500 mg). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y

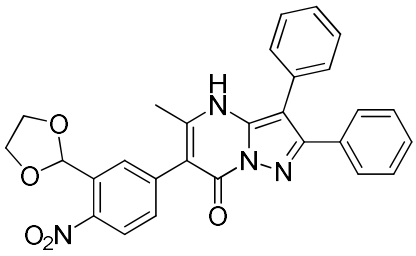
salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el Intermediario **2** (6,4 g) en forma de un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 214,6 $(M+H)^+$.

[00871] Etapa B: metil 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato



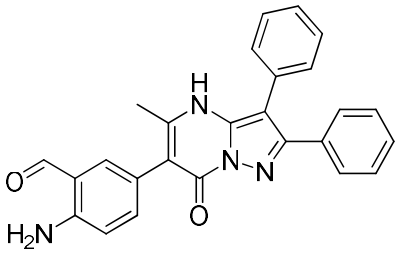
[00872] A una mezcla de **Intermediario 2** (5,4 g, 25,4 mmol) en DMF (150 mL) se añadió metil 3-oxobutanoato (4,42 g, 38,0 mmol, 1,5 eq) y K_2CO_3 (5,24 g, 38,0 mmol, 1,5 eq) a RT. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 55℃ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/10) para obtener el producto deseado **Intermediario 3** (4,23 g, 54 % de rendimiento). LC-MS: m/z 309,9 $(M+H)^+$.

[00873] Etapa C: 6-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00874] Una mezcla de **Intermediario 3** (4,23 g, 13,7 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (3,22 g, 13,7 mmol, 1,0 eq) en CH_3COOH (200 mL) se agitó a 110 °C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración y se lavó con EA para obtener el producto deseado **Intermediario 4** (4,01 g, rendimiento 59%) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 494,9 $(M+H)^+$.

[00875] Etapa D: 2-amino-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzaldehído

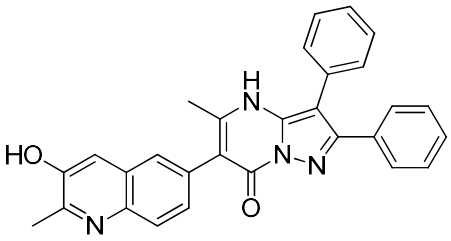


[00876] A una solución de **Intermediario 4** (1,0 g, 2,02 mmol) en una solución mixta de MeOH (50 mL)/DCM (5 mL)/H_2O (5 mL) se añadió Pd/C (0,2 g) y $HCOONH_4$ (673 mg, 10,1 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente bajo N_2. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente,

se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el Intermediario **5** (610 mg, 72% de rendimiento). LC–MS: m/z 420,9 $(M+H)^+$.

[00877] Etapa E: Compuesto 247

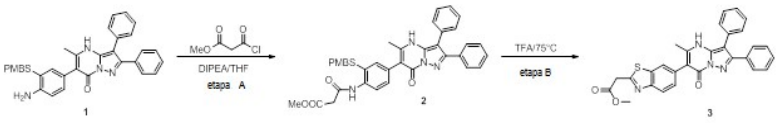
6-(3-hidroxi-2-metilquinolin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



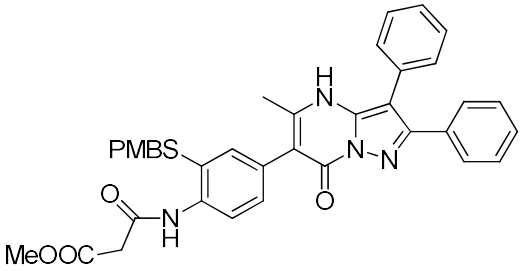
[00878] A una mezcla de **Intermediario 5** (150 mg, 0,36 mmol) y 1-hidroxipropan-2-ona (52,9 mg, 0,71 mmol, 2,0 eq) en EtOH (5 mL) se añadió KOH (40,1 mg, 0,71 mmol, 2,0 eq) a RT. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto del título.

[00879] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,00 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 7H), 7,38 – 7,30 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC–MS: m/z 459,0 $(M+H)^+$.

[00880] Compuesto 248

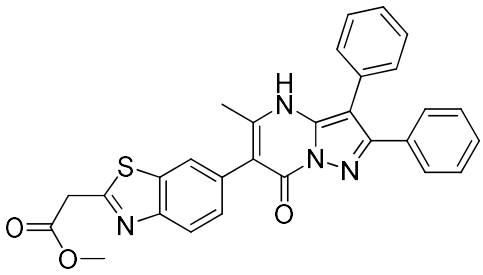


[00881] Etapa A: metil 3-((2-((4-metoxibencil)tio)-4-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)amino)-3-oxopropanoato



[00882] A una mezcla de **Intermediario 1** (50 mg, 0,09 mmol) y DIPEA (23,2 mg, 0,18 mmol, 2,0 eq) en THF (5 mL) se añadió metil 3-cloro-3-oxopropanoato (24,5 mg, 0,18 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se dividió en EA y H_2O. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **Intermediario 2** crudo (50 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 645,1 $(M+H)^+$.

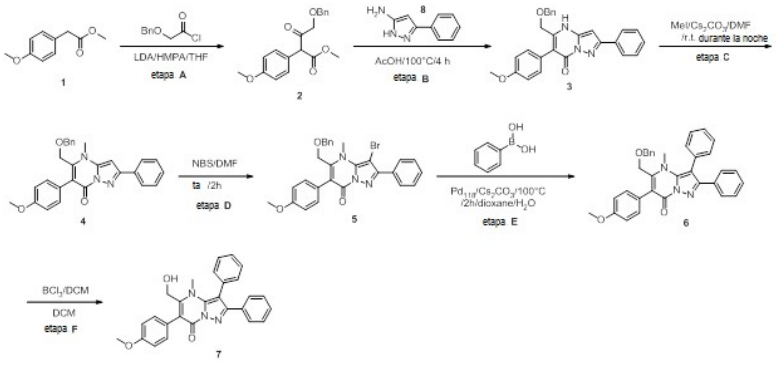
[00883] Etapa B: Compuesto 248: 2-(6-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetato



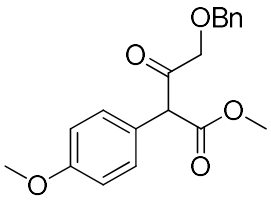
[00884] Una mezcla de **Intermediario 2** (50 mg, 0,08 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 75°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado **3**.

[00885] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,01 (s, 1H), 7,44 (m, 6H), 7,34 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 507,0 $(M+H)^+$.

[00886] Compuesto 249

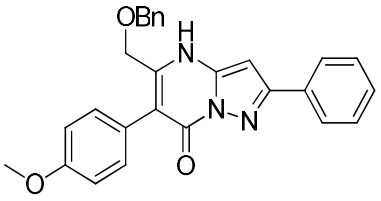


[00887] Etapa A: metil 4-(benciloxi)-2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



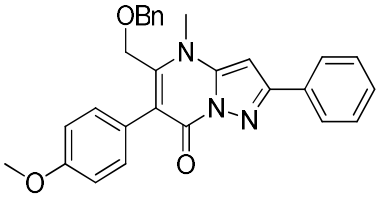
[00888] A una solución de metil 2-(4-metoxifenil)acetato (3,0 g, 16,7 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota LDA (10 mL, 19,98 mmol, 1,2 eq) y HMPA (598 mg, 3,33 mmol, 0,2 eq) a -78°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -48°C durante 0,5 h. La mezcla luego se enfrió hasta -78°C, cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (3,69 g, 17 mmol) en THF seco (3 mL) se añadió lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con solución NH4Cl, se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/4) para obtener el Intermediario **2** (2,7 g, 49% de rendimiento). LC-MS: m/z 329,1 $(M+H)^+$.

[00889] Etapa B: 5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



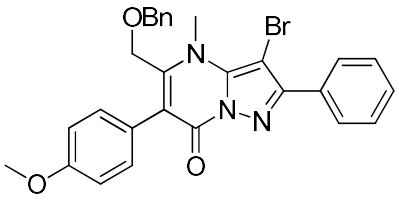
[00890] Una mezcla de **Intermediario 2** (2,7 g, 8,23 mmol) y **compuesto 8** (1,3 g, 8,23 mmol, 1,0 eq) en CH_3COOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó con MeOH para obtener el Intermediario 3 deseado (2,4 g, rendimiento 67%) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 437,9 $(M+H)^+$.

[00891] Etapa C: 5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxifenil)-4-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



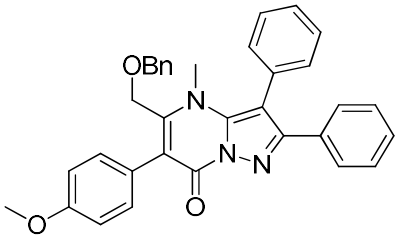
[00892] A una mezcla de **Intermediario 3** (2,4 g, 5,49 mmol, 1eq.) y Cs_2CO_3 (2,14 g, 6,59 mmol, 1,2 eq.), en DMF (8 ml) se añadió MeI (774 mg, 5,49 mmol, 1,0 eq). La mezcla luego se agitó a rt durante la noche. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se filtró. La torta filtrante se lavó con MeOH para dar el Intermediario **4** (2,9 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 451,9 $(M+H)^+$.

[00893] Etapa D: 5-((benciloxi)metil)-3-bromo-6-(4-metoxifenil)-4-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00894] A una mezcla de **Intermediario 4** (2,9 g, 6,6 mmol, 1eq) en DMF (20 ml) se añadió NBS (1,37 g, 7,94 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se filtró para dar el Intermediario **5** (3,1 g, rendimiento 91%) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 430,1 $(M+H)^+$.

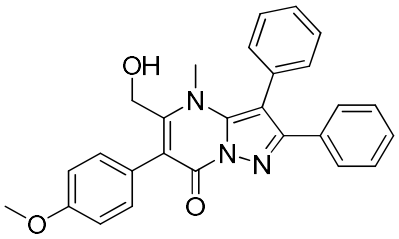
[00895] Etapa E: 5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00896] Una suspensión de **Intermediario 5** (1,5 g, 2,83 mmol), ácido fenilborónico (414 mg, 3,40 mmol, 1,2 eq), Pd_{118} (368 mg, 0,57 mmol, 0,2 eq) y K_2CO_3 (982 mg, 7,1 mmol, 2,5 eq) en 1,4-dioxano (30 ml) y H_2O (1,5 ml) se agitó a 90℃ durante 5h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El

filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener el Intermediario **6** (300 mg, 20% de rendimiento). LC–MS: m/z 527,9 $(M+H)^+$

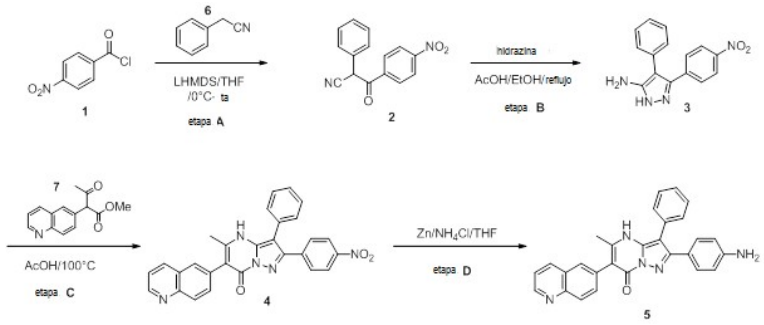
[00897] Etapa F: Compuesto 249: 5–(hidroximatil)–6–(4–metoxifenil)–4–metil–2,3–difenilpirazolo[1,5–a]pirimidin–7(4H)–ona



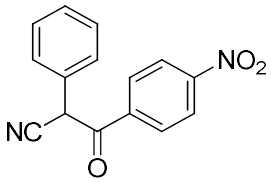
[00898] A una solución de **Intermediario 6** (150 mg, 0,28 mmol) en DCM seco (5 mL) se añadió gota a gota BCl_3/DCM (5 mL, 1N, 2,0 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó por adición cuidadosa de agua helada y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título **7**.

[00899] ^1H RMN (DMSO–d_6) δ: 7,42 – 7,50 (m, 5H), 7,34 – 7,40 (m, 2H), 7,22 – 7,32 (m, 5H), 6,98 – 7,07 (m, 2H), 5,63 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (s, 3H). LC–MS: m/z 438,0 $(M+H)^+$.

[00900] Compuesto 250

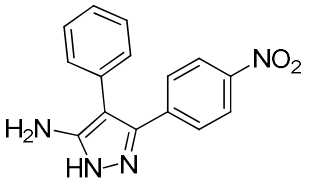


[00901] Etapa A: 3-(4-nitrofenil)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



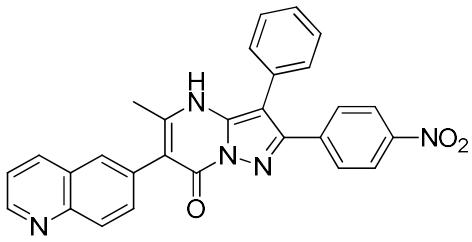
[00902] A una solución de 2-fenilacetonitrilo (585 mg, 5 mmol) en THF (30 mL) se añadió n-BuLi (2,5 mol/L, 2 mL, 1,0 eq.) a -78 °C. El cloruro de 4-nitrobenzoílo (1,1 eq) se añadió gota a gota después de agitar la mezcla a -78 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el Intermediario **2** que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 267,0 $(M+H)^+$.

[00903] Etapa B: 3-(4-nitrofenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[00904] La mezcla de **Intermediario 2** (750 mg, 2,8 mmol, 1 eq.) e hidrato de hidrazina (2 eq.) en EtOH/AcOH (5/1,10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep para obtener el Intermediario 3 deseado en forma de sólido amarillo fuerte. LC-MS: m/z 281,1 $(M+H)^+$.

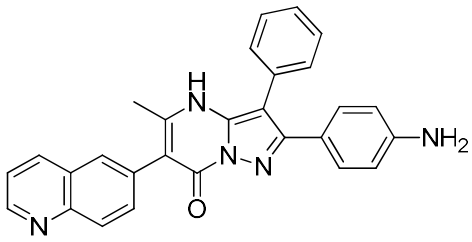
[00905] Etapa C: Compuesto 251: 5-metil-2-(4-nitrofenil)-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00906] La mezcla de **Intermediario 3** (95 mg, 0,34 mmol, 1eq.) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato **7** (1,5 eq.) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (5 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep para obtener el Intermediario **4**.

[00907] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,19 (br. s., 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,54 (m, 3H), 7,36 – 7,42 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). LC-MS: m/z 474,0 $(M+H)^+$

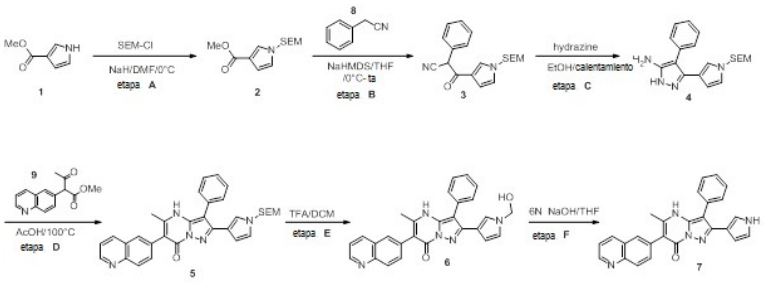
[00908] **Etapa D: Compuesto 250:** 2-(4-aminofenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



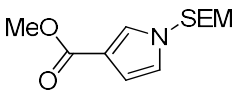
[00909] A una solución de **Intermediario 4** (35 mg, 0,07 mmol) en THF (10 mL) se añadió NH4Cl saturado (1 mL) y zinc en polvo (96 mg, 1,5 mmol, 20 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con DCM (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **compuesto 5**.

[00910] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,82 – 8,94 (m, 1H), 8,22 – 8,43 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 444,9 $(M+H)^{+}$.

[00911] Compuesto 252



[00912] Etapa A: metil 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-3-carboxilato

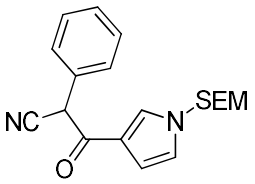


[00913] A una solución de metil 1H-pirrol-3-carboxilato (2g, 16,0 mmol) en THF (80 mL) se añadió hidruro de sodio (768 mg, contenido del 60%, 19,2 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (4,0 g, 24 mmol, 1,5 eq.) se añadió gota a gota después de agitar la mezcla a 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (80 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado **2** en forma de un aceite incoloro. (2,1 g, 51% de rendimiento)

[00914] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,40 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 - 6,75 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 3,0, 1,6 Hz, 1H), 5,19

(s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 8,8, 7,8 Hz, 2H), 0,86 – 0,93 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). LC-MS: m/z 256,0 $(M+H)^+$

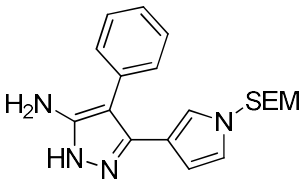
[00915] Etapa B: 3-oxo-2-fenil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-3-il)propanonitrilo



[00916] A la mezcla de **Intermediario 2** (2,1 g, 8,2 mmol) y 2-fenilacetonitrilo (1,16 g, 9,9 mmol, 1,2 eq.) en THF (80 mL) se añadió NaHMDS (2 mol/L en THF, 4,9 mL, 1,2 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (80 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado **3** en forma de un sólido amarillo claro (2 g, 71% de rendimiento).

[00917] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,45 – 7,50 (m, 3H), 7,35 – 7,42 (m, 3H), 6,76 (dd, J = 3,0, 2,2 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,40 – 3,47 (m, 2H), 0,85 – 0,92 (m, 2H), -0,03 (s, 9H). LC-MS: m/z 341,2 $(M+H)^+$

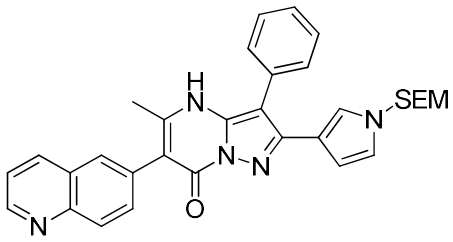
[00918] Etapa C: 4-fenil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-3-il)-1H-pirazol-5-amina



[00919] La mezcla de **Intermediario 3** (2 g, 5,9 mmol, 1 eq.) e hidrato de hidrazina (590 mg, 11,8 mmol, 2 eq.) en EtOH/AcOH (5/1, 40 mL/8 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (40 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el Intermediario 4 deseado en forma de un sólido amarillo. (2 g, 99% de rendimiento)

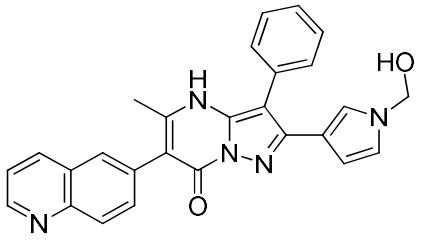
[00920] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,37 - 7,42 (m, 4H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 6,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 2,8, 1,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 2H), 0,83- 0,90 (m, 2H), -0,05 - -0,01 (m, 9H). LC-MS: m/z 355,3 $(M+H)^+$

[00921] Etapa D: 5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



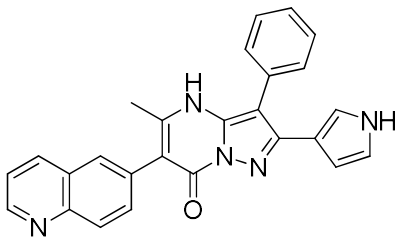
[00922] La mezcla de **Intermediario 4** (500 mg, 1,4 mmol, 1eq.) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato **9** (1,5 eq.) en AcOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (5 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (DCM/Metanol=10/1, gel de sílice, uv) para obtener el Intermediario **5** (550 mg, 71% de rendimiento). LC-MS: m/z 548,4 $(M+H)^+$

[00923] Etapa E: 2-(1-(hidroximatil)-1H-pirrol-3-il)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]-pirimidin-7(4H)-ona



[00924] A una solución de **Intermediario 5** (550 mg, 1,0 mmol) en DCM (15 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para obtener el Intermediario **6** que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. (450 mg). LC–MS: m/z 448,2 $(M+H)^+$

[00925] **Etapa F: Compuesto 252:** 5–metil–3–fenil–2–(1H–pirrol–3–il)–6–(quinolin–6–il)pirazolo[1,5–a]pirimidin–7(4H)–ona

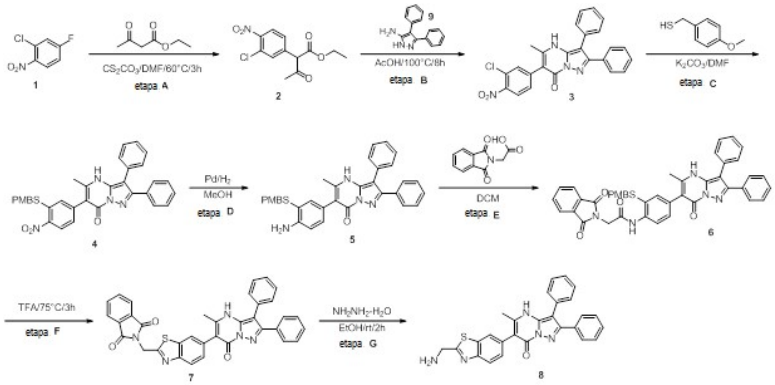


[00926] A una solución de **Intermediario 6** (450 mg, 1,0 mmol) en THF (15 mL) se añadió solución acuosa de NaOH (6 mol/L, 3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para dar el producto deseado **7**.

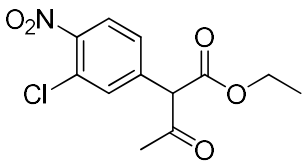
[00927] ^{1}H RMN (DMSO–d_6) δ: 10,78 (br. s., 1H), 8,74 – 8,91 (m, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J =

7,4 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,14 – 7,24 (m, 1H), 6,97 (br. s., 1H), 6,68 (br. s., 1H), 6,24 (br. s., 1H), 2,16 (s, 3H). LC-MS: m/z 418,0 $(M+H)^+$.

[00928] Compuesto 253



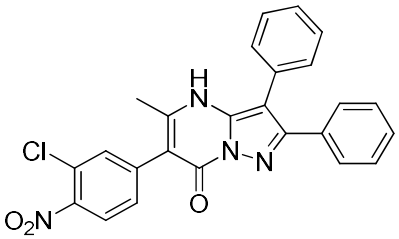
[00929] Etapa A: etil 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato



[00930] A una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno (10,0 g, 57,1 mmol) y Cs_2CO_3 (22,3 g, 68,5 mmol, 1,2 eq) en DMF (100 mL) se añadió etil 3-oxobutanoato (7,42 g, 57,1 mmol, 1,0 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se dividió en EA y H_2O. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a

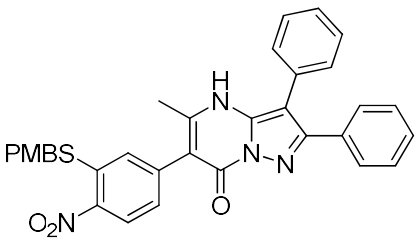
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/10) para obtener el Intermediario 2 deseado (9,0 g, 55% de rendimiento). LC-MS: m/z 285,9 $(M+H)^+$.

[00931] Etapa B: 6-(3-cloro-4-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



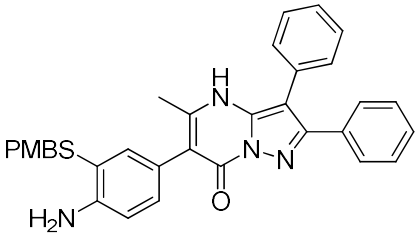
[00932] Una mezcla de **Intermediario 2** (7,6 g, 26,7 mmol) y **compuesto 9** (6,27 g, 26,7 mmol, 1,0 eq) en CH_3COOH (30 mL) se agitó a 100 °C durante 5h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con MeOH para obtener el Intermediario 3 deseado (8,9 g, rendimiento 73%) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 456,9 $(M+H)^+$.

[00933] Etapa C: 6-(3-((4-metoxibencil)tio)-4-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00934] Una mezcla de **Intermediario 3** (8,0 g, 17,5 mmol), K_2CO_3 (6,1 g, 43,75 mmol, 2,5 eq) y (4-metoxifenil)metanotiol (5,4 g, 35,08 mmol, 1,0 eq) en DMF (35 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se dividió en EA y H_2O. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el Intermediario 4 deseado (8,2 g, 81% de rendimiento). LC-MS: m/z 574,9 $(M+H)^+$.

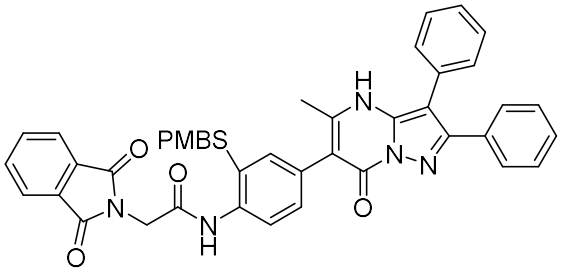
[00935] Etapa D: 6-(4-amino-3-((4-metoxibencil)tio)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00936] Al Intermediario **4** (1,0 g, 1,74 mmol, 1 eq.) en metanol (50 ml) y THF (60 ml) se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

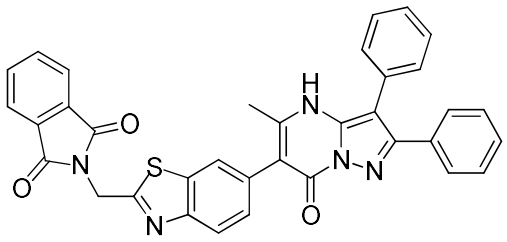
para obtener el Intermediario 5 deseado (700 mg, 74% de rendimiento). LC-MS: m/z 544,9 $(M+H)^+$.

[00937] Etapa E: 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(2-((4-metoxibencil)tio)-4-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida



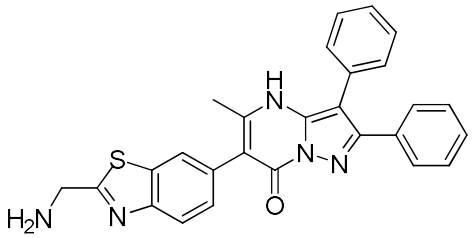
[00938] A una mezcla de ácido 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acético (452 mg, 2,20 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de oxalilo (3 ml) y cat. DMF (1,0 gota) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió a una solución de **Intermediario 5** (300 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de N2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/5) para obtener el Intermediario **6** (250 mg, 62% de rendimiento). LC-MS: m/z 731,9 $(M+H)^+$.

[00939] Etapa F: 2-((6-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



[00940] Una mezcla de **Intermediario 6** (250 mg, 0,34 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 75°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MeOH para obtener el Intermediario 7 deseado (220 mg, 94% de rendimiento). LC-MS: m/z 593,9 $(M+H)^+$.

[00941] Etapa G: Compuesto 253: 6-(2-(aminometil)benzo[d]tiazol-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

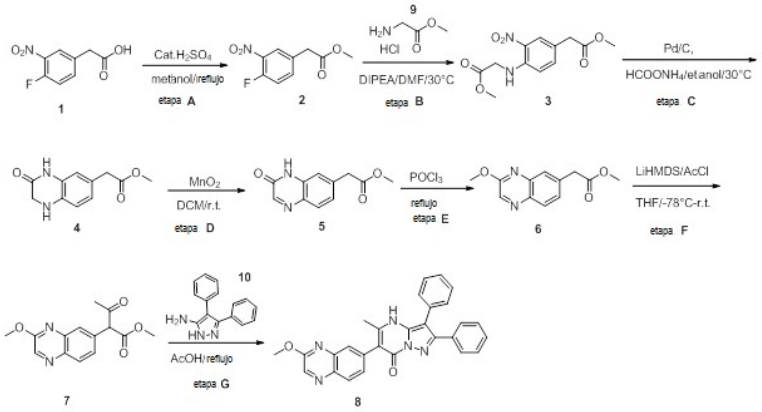


[00942] A una mezcla de **Intermediario 7** (200 mg, 0,33 mmol) en EtOH (8 mL) se añadió N_2H_4-H_2O (2 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se dividió en EA y H_2O. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4

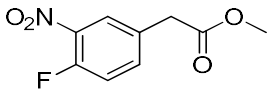
anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título **8**.

[00943] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,18 (s., 1H), 8,01 (s., 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,52 (m, 7H), 7,33 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 464,1 $(M+H)^+$.

[00944] Compuesto 254



[00945] Etapa A: metil 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetato

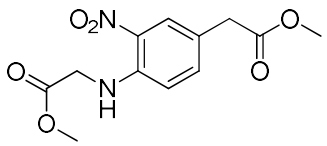


[00946] A una solución de ácido 2-(4-fluoro-3-nitrofenil) acético (4,5 g, 22,6 mmol) en 50 mL de metanol se añadió 1 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C. La mezcla resultante se calentó luego hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró al vacío en 10 mL y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se

evaporó al vacío para obtener metil 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetato (4,1 g, 85% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo que se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

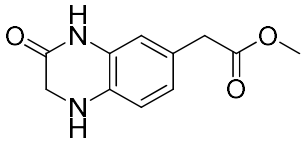
[00947] 1H RMN (cloroformo -d) δ: 8,02 (dd, J=6,98 Hz, 2,15 Hz, 1 H), 7,59 (ddd, J=8,60 Hz, 4,03 Hz, 2,42 Hz, 1 H), 7,21 - 7,38 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (s, 2 H). 19F RMN (cloroformo-d) δ -: 119,68 (s, 1 F).

[00948] Etapa B: metil 2**-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-nitrofenil-amino)acetato**



[00949] Una mezcla de metil 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetato (4,1 g, 19,2 mmol), metil 2-aminoacetato clorhidrato (2,67 g, 21,2 mmol) y *N, N*-diisopropiletilamina (5,4 g, 42,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se calentó hasta 30 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener metil 2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-nitrofenil-amino)acetato (4,6 g, 85% de rendimiento) en forma de sólido amarillo que se usó para las siguientes etapas sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 283,1 $(M+H)^+$.

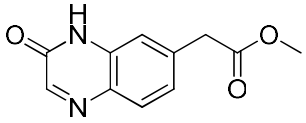
[00950] Etapa C: metil 2-(3-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinoxalin-6-il)acetato



[00951] Bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, una mezcla de metil 2-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-nitrofenil-amino) acetato (4,6 g, 16,3 mmol), Pd (p/p 10% sobre carbón, 1,73 g, 1,63 mmol), formiato de amonio (15,4 g, 245 mmol) en etanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para remover Pd y formiato de amonio. El filtrado obtenido se evaporó hasta sequedad. El sólido se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con salmuera. La fase orgánica luego se evaporó hasta sequedad para obtener metil 2-(3-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinoxalin-6-il)acetato (1,6 g, 45% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

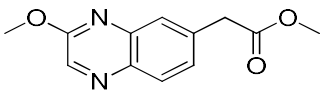
[00952] ^{1}H RMN (DMSO-*d6*) δ 10,22 (bs, 1 H), 6,65- 6,58 (m, 3 H), 5,92 (bs, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H). LC-MS: m/z 221,1 $(M+H)^{+}$.

[00953] Etapa D: metil 2-(3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)acetato



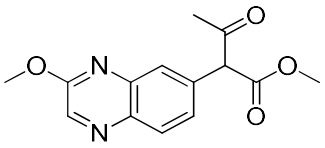
[00954] Una mezcla de metil 2-(3-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinoxalin-6-il)acetato (3,4 g, 15,5 mmol) y óxido de manganeso (IV) (13,4 g, 155 mmol) en cloroformo (200 mL) se calentó hasta 50 °C durante la noche. La mezcla se filtró para remover óxido de manganeso (IV). El filtrado obtenido se evaporó hasta sequedad para obtener metil 2-(3-oxo-3, 4-dihidroquinoxalin-6-il)acetato (2,9 g, 86% de rendimiento) en forma de sólido gris. LC-MS: m/z 219,1 $(M+H)^+$.

[00955] Etapa E: metil 2-(3-metoxiquinoxalin-6-il)acetato



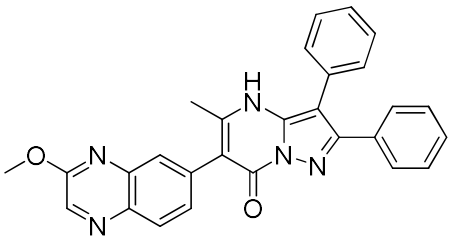
[00956] Una mezcla de 2-(3-oxo-3, 4-dihidroquinoxalin-6-il)acetato (0,8 g, 3,67 mmol) en tricloruro de fosforilo (6 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó para remover tricloruro de fosforilo. El aceite crudo se neutralizó con metanol a temperatura ambiente. La mezcla luego se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó con cromatografía en columna (metanol: diclorometano = 1: 20) en gel de sílice para obtener metil 2-(3-metoxiquinoxalin-6-il)acetato (320 mg, 38% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 233,1 $(M+H)^+$.

[00957] Etapa F: metil 2-(3-metoxiquinoxalin-6-il)-3-oxobutanoato



[00958] Bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, a una mezcla de metil 2-(3-metoxiquinoxalin-6-il)acetato (220 mg, 0,948 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a -78 °C se añadió hexametildisililamida de litio (2N, 0,95 mL, 1,89 mmol) gota a gota. La mezcla luego se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Cloruro de acetilo (89 mg, 1,14 mmol) se añadió en la mezcla a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó con TLC prep (metanol: diclorometano = 1: 20) en gel de sílice para obtener metil 2-(3-metoxiquinoxalin-6-il)-3-oxobutanoato (160 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 275,1 $(M+H)^+$.

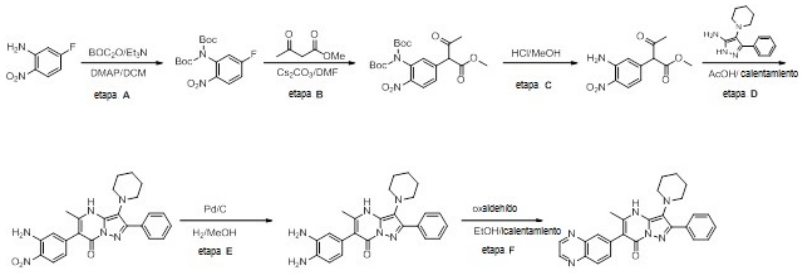
[00959] **Etapa G: Compuesto 254:** 6-(3-metoxi-quinoxalin-6-il)-5-metil-2, 3-difenilpirazolo[1,5-a]-pirimidin-7*(4H)*-ona



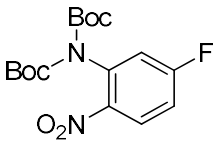
[00960] Una mezcla de metil 2-(3-metoxiquinoxalin-6-il)-3-oxobutanoato (223 mg, 0,814 mmol), 3,4-difenil-*1H*-pirazol-5-amina (191 mg, 0,814 mmol) y ácido acético (2 mL) en dioxano (8 mL) se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró para obtener 6-(3-metoxi-quinoxalin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]-pirimidin-7*(4H)*-ona.

[00961] ^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 12,07 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=2Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=8Hz, 2Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 5H), 7,34-7,38 (m, 5H), 4,08 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LC-MS: m/z 460,2 $(M+H)^{+}$.

[00962] Compuesto 255



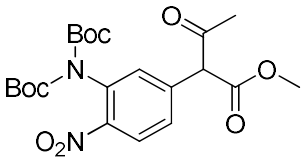
[00963] Etapa A: 5-fluoro-2-nitro-(N,N)-di-ter-butil-carbonoanilina



[00964] A una solución de 5-fluoro-2-nitroanilina (5 g, 32 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (390 mg, 3,2 mmol) y trietilamina (6,43 g, 64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego di-ter-butil dicarbonato (20 g, 96 mmol) se añadió lentamente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=10:1) para dar el producto deseado (8 g, 71% de rendimiento).

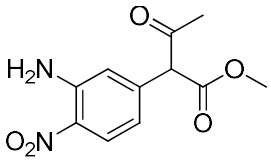
[00965] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,16 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 1,41 - 1,44 (m, 18H).

[00966] Etapa B: metil 2-[(3-di-ter-butildicarbo-amino-4-nitrofenil]-3-oxobutanoato



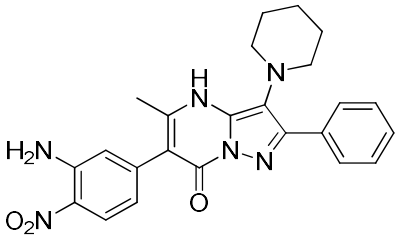
[00967] A una solución de 2-[(3-di-ter-butildicarbo-amino-4-nitrofenil]-3-oxobutanoato (8 g, 22,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de cesio (7,3 g, 44,8 mmol) y metil 3-oxobutanoato (2,6 g, 22,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 4 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=10:1) para dar el producto deseado (7 g, 69% de rendimiento).

[00968] Etapa C: metil 2-(3-amino-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato



[00969] Una solución de metil 2-[(3-di-ter-butildicarbo-amino-4-nitrofenil]-3-oxobutanoato (2 g, 4,4 mmol) en HCl/MeOH (10 ml) se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto deseado metil 2-(3-amino-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato (1,1 g, 100% de rendimiento).

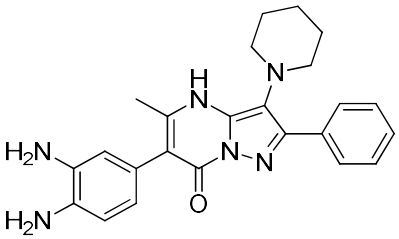
[00970] Etapa D: 6-(3-amino-4-nitrofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00971] Una solución de metil 2-(3-amino-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato (1,1 g, 4,3 mmol), 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (1. 0 g, 4,3 mmol) en AcOH (10 ml) se calentaron hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado 6-(3-amino-4-nitrofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (710 mg, 38% de rendimiento).

[00972] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,98 – 8,10 (m, 3H), 7,66 (br. s., 2H), 7,43– 7,52 (m, 3H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 3,07 – 3,21 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,71 (br. s., 4H), 1,51 – 1,63 (m, 2H). LC-MS : m/z 445,2 $(M+H)^+$.

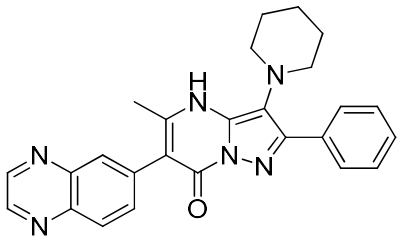
[00973] Etapa E: 6-(3,4-diaminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00974] A una solución de 6-(3-amino-4-nitrofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (710 mg, 1,6 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd/C (71 mg) bajo H_2. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado 6-(3,4-diaminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (500 mg, 75% de rendimiento).

[00975] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,21 (br. s., 1H), 8,05 – 8,17 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,35 – 7,42 (m, 1H), 6,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 4,49 (br. s., 4H), 3,07 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 2,22 – 2,29 (m, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,51 – 1,61 (m, 2H). LC-MS: m/z 415,2 $(M+H)^+$.

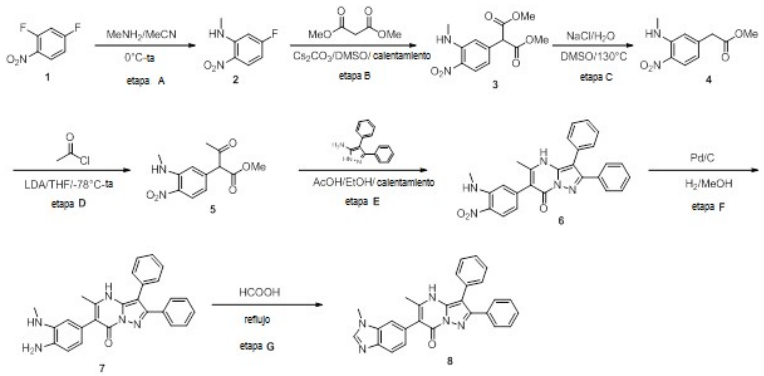
[00976] Etapa F: Compuesto 255: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



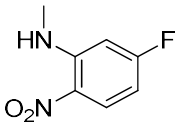
[00977] A una solución de 6-(3,4-diaminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,24 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió oxalaldehído (21 mg, 0,36 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto deseado 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00978] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,86 - 8,93 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,81 - 7,88 (m, 1H), 7,54 (br. s., 1H), 7,47 (br. s., 3H), 3,06 (br. s., 4H), 2,44 (br. s., 3H), 1,77 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 3H), 1,65 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 437,4 $(M+H)^+$.

[00979] Compuesto 256

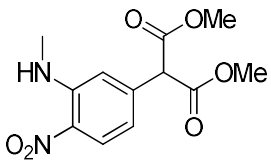


[00980] Etapa A: 5-fluoro-N-metil-2-nitroanilina



[00981] A una solución de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (10 g, 63 mmol) en MeCN se añadió CH_3NH_2 (63 ml, 1 mmol/ml en MeOH) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró para dar el Intermediario **2** (10 g) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 170,2 $(M+H)^+$.

[00982] Etapa B: dimetil 2-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)malonato

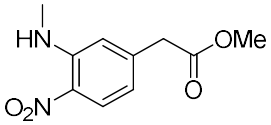


[00983] A una solución de **Intermediario 2** (5 g, 29,4 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió dimetil malonato (3,88 g, 29,4 mmol) y carbonato de cesio (19,2 g, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 4 h. La mezcla

de reacción luego se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=2:1) para dar el producto deseado (3,4 g).

[00984] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,13- 8,25 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H),3,71 (s, 6H) 2,92 - 2,98 (m, 3H). LC-MS: m/z 283,3 $(M+H)^+$.

[00985] Etapa C: metil 2-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)acetato

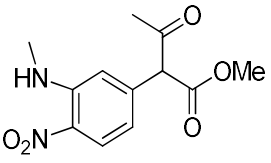


[00986] A una solución de dimetil 2-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)malonato (3,4 g, 12 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió NaCl saturado (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=2:1) para dar el producto deseado (200 mg).

[00987] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,19 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,96 (m, 1H), 6,59 (dd, J =

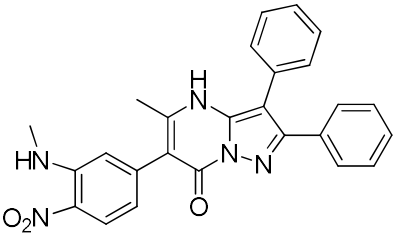
8,9, 1,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,8 Hz, 4H). LC-MS: m/z 225,1 $(M+H)^+$.

[00988] Etapa D: metil 2-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato



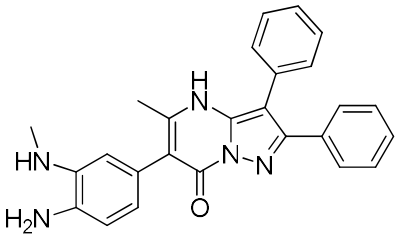
[00989] A una solución de metil 2-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)acetato (200 mg, 0,89 mmol)) en THF (15 ml) se añadió lentamente LDA (4,5 ml, 2 mmol/ml en THF) a -30 °C. A continuación, cloruro de acetilo (104 mg, 1,34 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 °C y se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (200 mg) en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00990] Etapa E: 5-metil-6-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



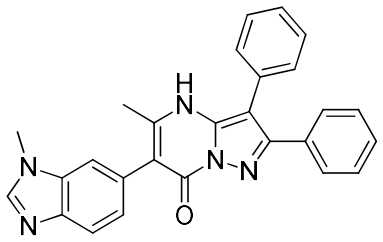
[00991] Una mezcla de metil 2-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato (crudo, 200 mg) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,43 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró para dar el producto deseado 5-metil-6-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (35 mg). LC-MS: m/z 452,3 $(M+H)^+$.

[00992] Etapa F: 6-(4-amino-3-(metilamino)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[00993] A una solución de 5-metil-6-(3-(metilamino)-4-nitrofenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (35 mg, 0,078 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (5 mg) bajo H_2. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado 6-(4-amino-3-(metilamino)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (10 mg) en forma de un sólido. LC-MS: m/z 422,2 $(M+H)^+$.

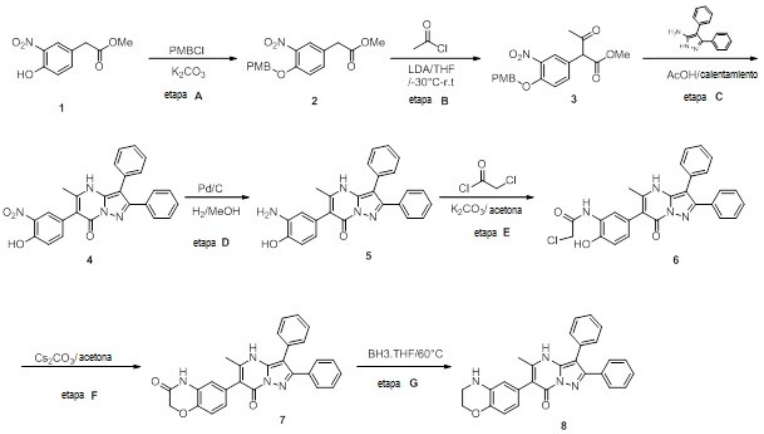
[00994] Etapa G: Compuesto 256: 5-metil-6-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



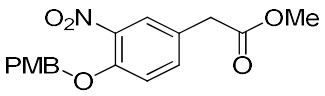
[00995] Una solución de 6-(4-amino-3-(metilamino)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (10 mg, 0,024 mmol) en HCOOH (5 ml) se calentó hasta 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado 5-metil-6-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[00996] ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 - 7,57 (m, 11H), 3,95 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: m/z 432,0 $(M+H)^+$.

[00997] Compuesto 257 y Compuesto 258

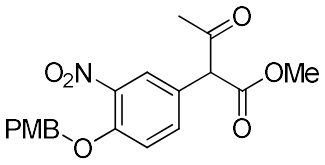


[00998] Etapa A: metil 2-(4-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrofenil)acetato



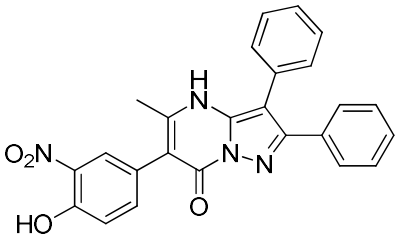
[00999] Una mezcla de metil 2-(4-hidroxi-3-nitrofenil)acetato (5 g, 0,024 mol), K_2CO_3 (6,5 g, 0,048 mol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (5,6 g 0,036 mol) se calentó hasta 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=3:1) para dar el producto deseado (2 g, 53% de rendimiento). LC-MS: m/z 332,2 $(M+H)^+$.

[001000] Etapa B: metil 2-(4-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrofenil)-3-oxobutanoato



[001001] A una solución de metil 2-(4-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrofenil)acetato (2 g, 6,0 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente LDA (3 ml, 2 mmol/ml en THF) a -30 °C. A continuación, cloruro de acetilo (702 mg, 9,0 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 °C y se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,5 g) en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

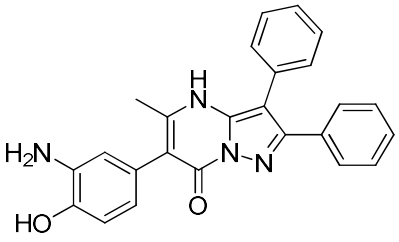
[001002] Etapa C: 6-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001003] Una solución de metil 2-(4-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrofenil)-3-oxobutanoato (crudo, 1,5 g) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (1 g, 4,25 mmol) en AcOH (10 ml) se

calentó hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró para dar el producto deseado 6-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (600 mg, 32% de rendimiento). LC-MS: m/z 439,3 $(M+H)^+$.

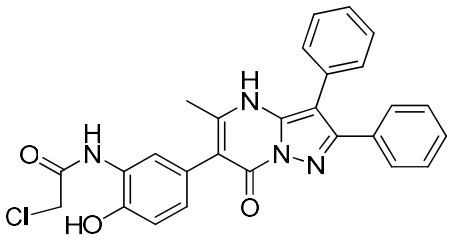
[001004] Etapa D: 6-(3-amino-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001005] A una solución de 6-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (600 mg, 1,37 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (60 mg) bajo H_2. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado 6-(3-amino-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (450 mg, 80% de rendimiento).

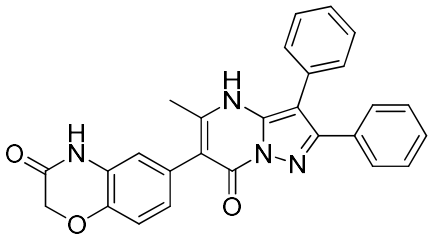
[001006] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,96 (s, 1H), 10,84 (br. s., 1H), 9,88 (br. s., 2H), 7,37 - 7,51 (m, 5H), 7,24 - 7,37 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H). LC-MS: m/z 409,2 $(M+H)^+$.

[001007] Etapa E: 2-cloro-N-(2-hidroxi-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida



[001008] Una mezcla de 6-(3-amino-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (450 mg, 1,1 mmol), cloruro de 2-cloroacetilo (136 mg, 1,2 mmol) y K_2CO_3 (455 mg, 3,3 mmol) en acetona (50 ml) se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado 2-cloro-N-(2-hidroxi-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (250 mg, 47% de rendimiento). LC-MS: m/z 485,2 $(M+H)^+$.

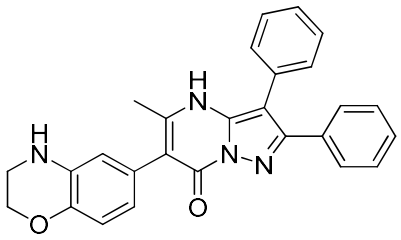
[001009] Etapa F: Compuesto 257: 6-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



[001010] Una mezcla de 2-cloro-N-(2-hidroxi-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (250 mg, 0,52 mmol) y Cs_2CO_3 (258 mg, 1,04 mmol) en acetona (40 ml) se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado 6-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

[001011] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,93 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,38 – 7,56 (m, 5H), 7,24 – 7,38 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,81 – 6,92 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 449,0 $(M+H)^+$.

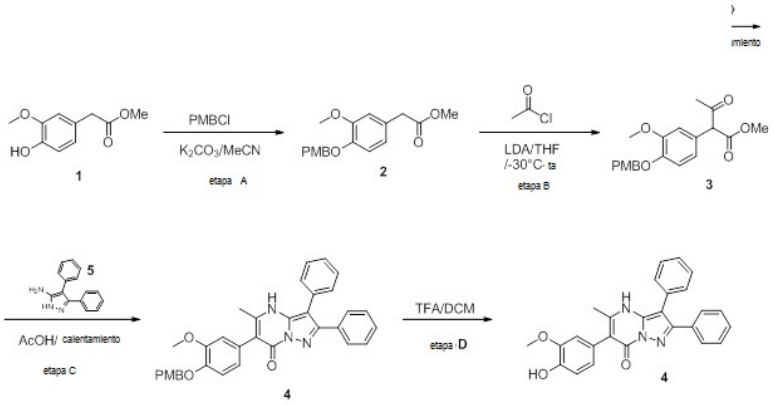
[001012] Etapa G: Compuesto 258: 6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



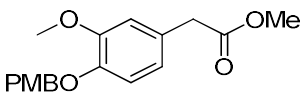
[001013] A una solución de 6-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (110 mg, 0,25 mmol) en THF (20 ml) se añadió BH_3.THF (1 ml, 1 mmol/ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. MeOH (10 ml) se añadió cuidadosamente y luego la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró para dar el producto deseado.

[001014] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,82 (br. s., 1H), 7,39 - 7,51 (m, 5H), 7,33 (br. s., 5H), 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (br. s., 1H), 4,16 (br. s., 2H), 3,31 (br. s., 2H), 2,17 (s, 3H). LC-MS: m/z 435,0 $(M+H)^+$.

[001015] Compuesto 259

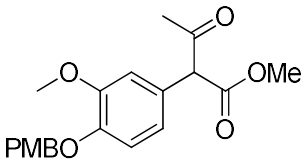


[001016] Etapa A: metil 2-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)acetato



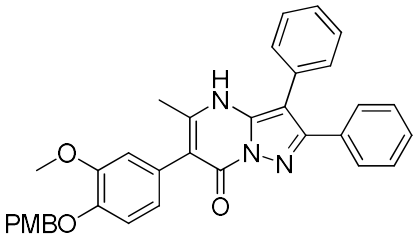
[001017] A una solución de metil 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato (1 g, 5,1 mmol) en CH_3CN (50 ml) se añadió K_2CO_3 (1,4 g, 10,2 mmol) y PMBCl (795 mg, 5,1 mmol). A continuación, la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=2:1) para dar el producto deseado (900 mg, 56% de rendimiento). LC-MS: m/z 317,3 $(M+H)^+$.

[001018] Etapa B: metil 2-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-3-oxobutanoato



[001019] A una solución de metil 2-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)acetato (900 mg, 2,85 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente LDA (4,5 ml, 2 mmol/ml en THF) a -30 °C. A continuación, cloruro de acetilo (266 mg, 1,34 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 °C y se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (700 mg) en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

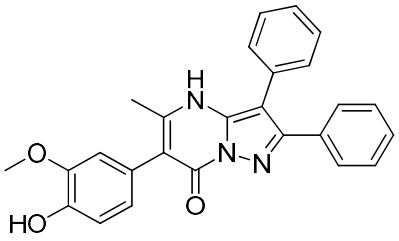
[001020] Etapa C: 6-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001021] Una solución de metil 2-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-3-oxobutanoato (crudo, 400 mg) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,86 mmol) en AcOH

(10 ml) se calentó hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró para dar el producto deseado 6-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg, 26% de rendimiento). LC-MS: m/z 544,2 $(M+H)^+$.

[001022] Etapa D: Compuesto 259: 6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

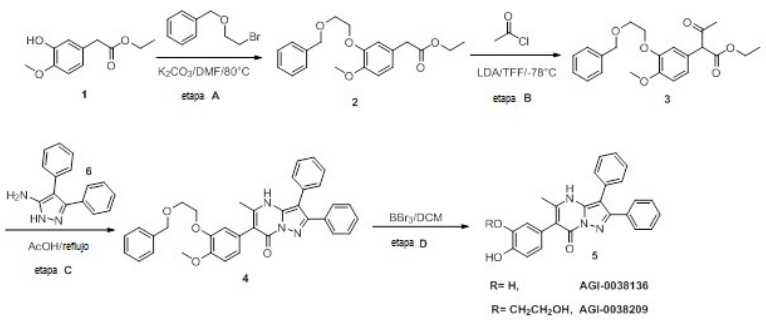


[001023] A una solución 6-(3-metoxi-4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg, 0,22 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió solución 4 N de HCl/dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Cuando el material de partida se había consumido, la mezcla se concentró al vacío para dar el producto deseado 6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

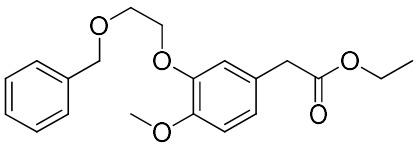
[001024] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,37 – 7,52 (m, 6H), 7,27 – 7,37 (m, 6H), 6,79 – 6,90 (m,

2H), 6,72 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H). LC-MS: m/z 424,1 $(M+H)^+$.

[001025] Compuesto 260 & Compuesto 261



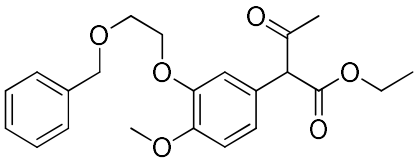
[001026] Etapa A: etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)acetato



[001027] Una mezcla de etil 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (4,3 g, 20,5 mmol), ((2-bromoetoxi)metil)benceno (7,88 g, 36,8 mmol), carbonato de potasio (5,66 g, 41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se calentó hasta 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto

crudo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo=1:5) para obtener etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)acetato (3,8 g, 54% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

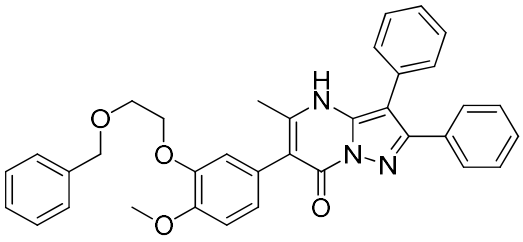
[001028] Etapa B: etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



[001029] A una mezcla de etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)acetato (690 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió diisopropilamida de litio (2N, 1 mL, 2 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Cloruro de acetilo (156 mg, 2 mmol) se añadió en la mezcla a -78 °C lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó por adición de cloruro de amonio acuoso hasta pH 6-7 y se extrajo con acetato de etilo (20 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo=1:5) para obtener etil

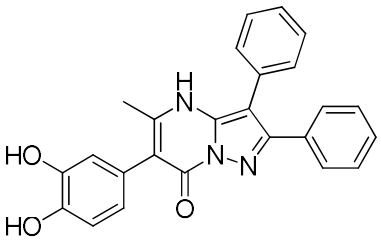
2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (280 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS: m/z 387,2 $(M+H)^+$.

[001030] Etapa C: 6-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]irimidin-7(4H)-ona

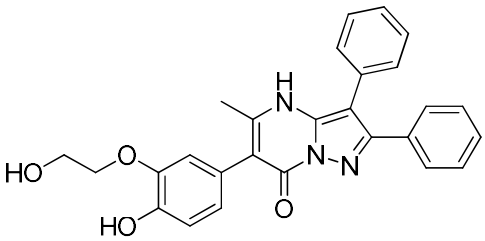


[001031] Una mezcla de etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (280 mg, 0,725 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (170 mg, 0,725 mmol) en ácido acético (5 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó para remover ácido acético. El residuo se purificó con cromatografía en columna (metanol: diclorometano=1:20) para obtener 6-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 558,2 $(M+H)^+$.

[001032] Etapa D: Compuesto 260 & Compuesto 261: 6-(3,4-dihidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001033] 6-(4-hidroxi-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001034] Una mezcla de 6-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,359 mmol) y tribromoborano (1M en DCM, 2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó con metanol a 0 °C. La mezcla se evaporó hasta sequedad para obtener 6-(3,4-dihidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona y 6-(4-hidroxi-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

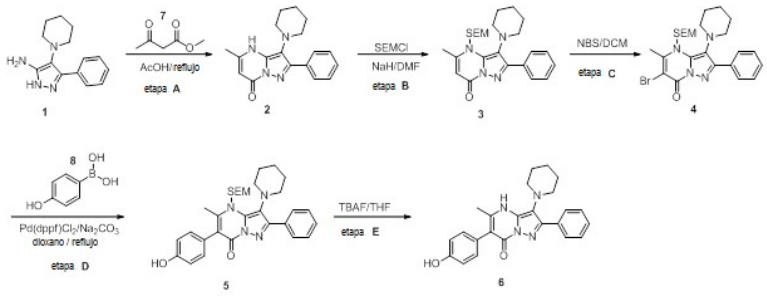
[001035] 6-(3,4-dihidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (Compuesto 260)

[001036] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,82 (s, 1 H), 7,37 - 7,52 (m, 5 H), 7,20 - 7,37 (m, 5 H), 6,78 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 1 H), 6,55 (d, *J*=7,79 Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H). LC-MS: m/z 410,1 $(M+H)^+$.

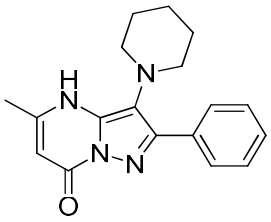
[001037] 6-(4-hidroxi-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (Compuesto 261)

[001038] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,85 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,38 - 7,58 (m, 5 H), 7,24 - 7,38 (m, 5 H), 6,81 - 6,92 (m, 2 H), 6,73 (dd, *J*=8,06, 1,88 Hz, 1 H), 4,91 (t, *J*=6,04 Hz, 1 H), 3,97 (t, *J*=4,97 Hz, 2 H), 3,74 (q, *J*=5,46 Hz, 2 H), 2,06 - 2,22 (m, 3 H). LC-MS: m/z 454,2 $(M+H)^+$.

[001039] Compuesto 262

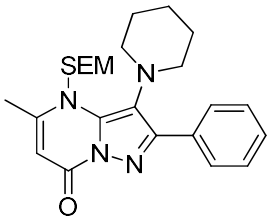


[001040] Etapa A: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001041] Una mezcla de 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-*1H*-pirazol-5-amina (8,43 g, 34,8 mmol) y metil 3-oxobutanoato (9 g, 69,2 mmol) en ácido acético (5 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtró. El sólido resultante se lavó con agua y metanol frío para obtener 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (7,9 g, 74% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 309,2 $(M+H)^+$.

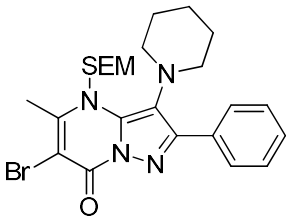
[001042] Etapa B: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001043] A una mezcla de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (5,5 g, 17,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (1,4 g, 35,8 mmol) lentamente a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. (2-

(Chlorometoxi)etil)trimetilsilano (3,6 g, 21,7 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol:diclorometano= 1:20) para obtener 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2,5 g, 35% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 439,2 $(M+H)^+$.

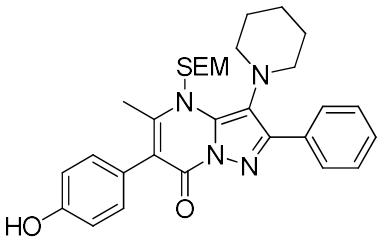
[001044] Etapa C: 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001045] A una mezcla de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1,2 g, 2,74 mmol) y trietilamina (0,32 g, 3,16 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida (0,58 g, 3,47 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol:diclorometano=1:20) para obtener 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1,3 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 519,2, 517,2 $(M+H)^+$.

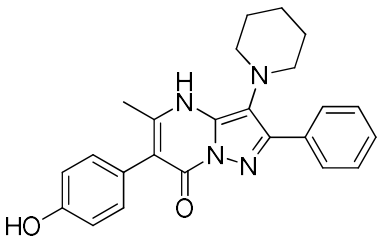
[001046] Etapa D: 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001047] A una solución de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,194 mmol) y ácido 4-hidroxifenilborónico (41 mg, 0,293 mmol) en dioxano/H_2O (5 mL/1 mL) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (28 mg, 0,0344 mmol) y carbonato de sodio (42 mg, 0,396 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La

mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol: diclorometano=1/20) para obtener 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (60 mg, 59% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 531,3 $(M+H)^+$.

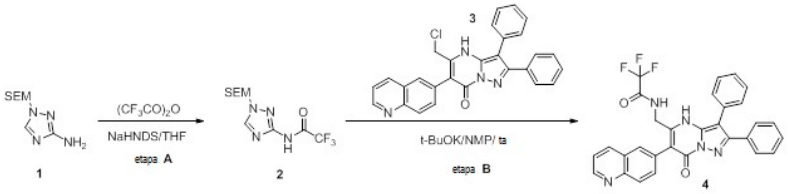
[001048] Etapa E: Compuesto 262: 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



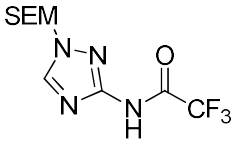
[001049] Una mezcla de 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (60 mg, 0,113 mmol) en CF_3COOH (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para remover el solvente. El residuo resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La suspensión obtenida se filtró para obtener 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001050] ^{1}H RMN (Metanol-d_4) δ: 8,07 (d, *J*=6,72 Hz, 2 H), 7,45 (d, *J*=7,52 Hz, 3 H), 7,16 (d, *J*=8,33 Hz, 2 H), 6,88 (d, *J*=8,33 Hz, 2 H), 3,06 - 3,16 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,75-1,73 (m, 4 H), 1,63-1,62 (m, 2 H). LC-MS: m/z 401,2 $(M+H)^+$.

[001051] Compuesto 263



[001052] Etapa A: 2,2,2-trifluoro-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetamida

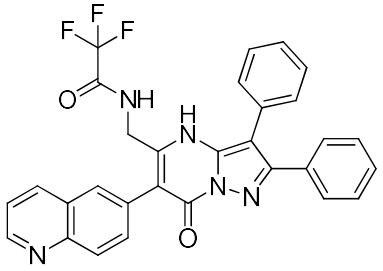


[001053] A una solución de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (3 g, 14 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente NaHMDS (14 ml, 1 mmol/ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y luego se dejó llegar a -30 °C durante 30 min. TFAA (2 g, 21 mmol) se añadió lentamente

y la mezcla se agitó a −30 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=1:1) para dar el producto deseado 2,2,2-trifluoro-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetamida (2 g, 46% de rendimiento).

[001054] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,63- 3,71 (m, 2H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 0,80 - 0,98 (m, 9H). LC-MS: m/z 311,2 $(M+H)^+$.

[001055] Etapa B: Compuesto 263: 2,2,2-trifluoro-N-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)acetamida

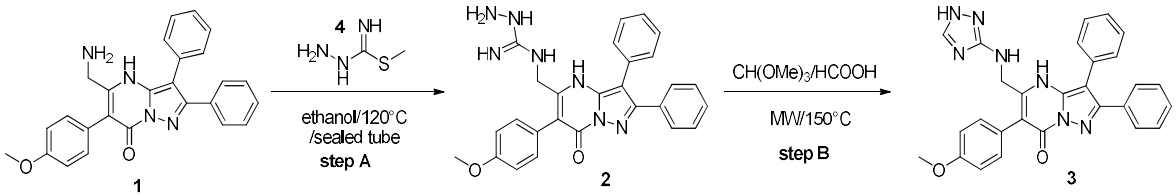


[001056] A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetamida (200 mg, 0,65 mmol) en NMP (10 ml) se añadió *t*-BuOk (1 ml, 1 mmol/ml en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-

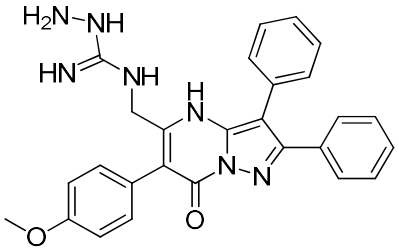
(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,22 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado 2,2,2-trifluoro-N-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)acetamida.

[001057] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,23 (s, 1H), 9,65 (br. s., 1H), 8,95 (br. s., 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 4,2 Hz, 2H), 7,46 (br. s., 4H), 7,19 - 7,42 (m, 6H), 4,32 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 540,0 $(M+H)^+$.

[001058] Compuesto 264



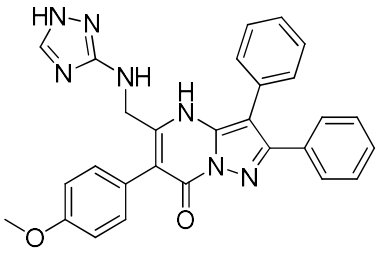
[001059] Etapa A: N-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)hidrazincarboximidamida



[001060] Una mezcla de 5-(aminometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 222**, 200 mg, 0,47 mmol) y metil hidrazinacarbimidotioato (100 mg, 0,94 mmol) en EtOH (20 ml) en un tubo sellado se calentaron hasta 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para dar el producto deseado (170 mg, 75% de rendimiento);

[001061] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,62 (br. s., 1H), 7,49 - 7,58 (m, 4H), 7,31 - 7,42 (m, 4H), 7,17 - 7,30 (m, 4H), 7,04 - 7,14 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,72 (br. s., 2H), 4,07 (br. s., 2H), 3,80 (s, 3H). LC-MS: m/z 480,2 $(M+H)^+$.

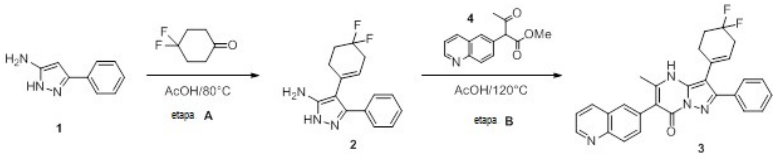
[001062] Etapa B: Compuesto 264: 5-(((1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



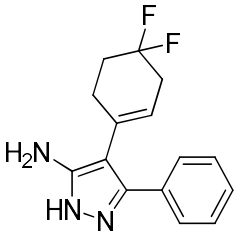
[001063] Una solución de N-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)hidrazincarboximidamida (170 mg, 0,355 mmol) en HCOOH (5 ml) y trimetoximatano (5 ml) se calentó hasta 150 °C durante 4 h. Cuando la mezcla de reacción se había consumido, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en DMSO (10 ml) y se agitó durante 30 min a 5 °C para dar el producto deseado 5-(((1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001064] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,44 (s, 1H), 7,28 – 7,49 (m, 11H), 7,11 – 7,24 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 – 7,04 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,74 – 3,86 (m, 3H). LC-MS: m/z 490,0 $(M+H)^+$.

[001065] Compuesto 265

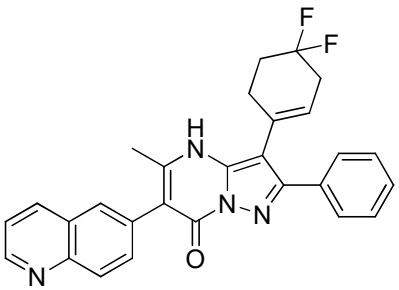


[001066] Etapa A: 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001067] A una solución de 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1 g, 6,3 mmol) y 4,4-difluorociclohexanona (844 mg, 6,3 mmol) en AcOH (10 ml) se calentaron hasta 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

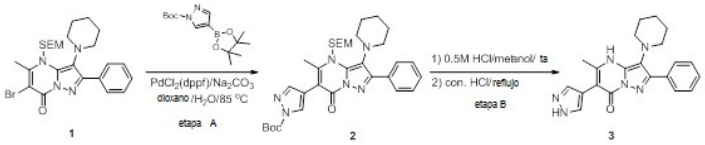
[001068] Etapa B: Compuesto 265: 3-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



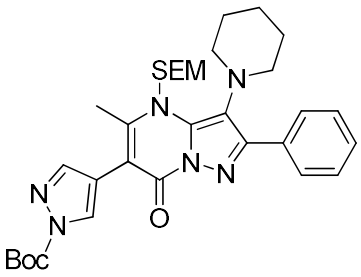
[001069] Una mezcla de metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (200 mg, 0,82 mmol) y 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, crudo) en AcOH (10 ml) se calentó hasta 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para dar el producto deseado.

[001070] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,86 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,81 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,52 (m, 3H), 5,78 (br. s., 1H), 2,78 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 2,37 (br. s., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 – 2,23 (m, 2H). LC-MS: m/z 469,8 $(M+H)^+$.

[001071] Compuesto 266



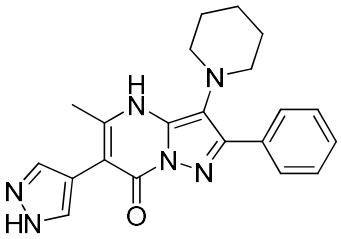
[001072] Etapa A: ter-butil 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato



[001073] Una suspensión de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizado en el esquema del Compuesto 305**, 200 mg, 0,39 mmol) y ter-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (341 mg, 1,16 mmol), $PdCl_2$(dppf) (28 mg, 0,04 mmol) y Na_2CO_3 (82 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 mL/1 mL) se agitó y se calentó hasta 85 °C durante 16 h bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El

filtrado oscuro se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con PE/EA (4/1), al producto deseado (40 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 605,3 $(M+H)^+$.

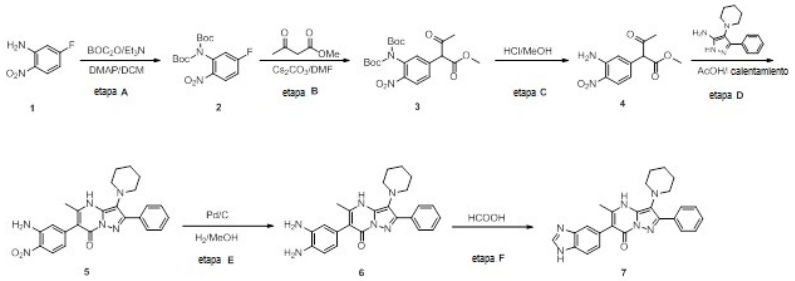
[001074] Etapa B: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



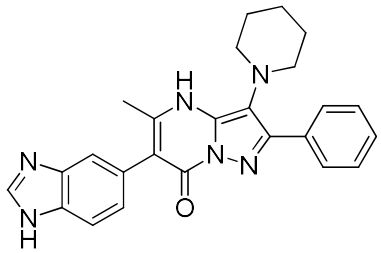
[001075] La mezcla de ter-butil 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (40 mg, 0,07 mmol) y HCl en MeOH (0,5 mol, 10 mL, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico conc. (10 mL) y se agitó a 100 °C durante 24 h para obtener el producto deseado.

[001076] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,90 (br. s., 1H), 11,34 (br. s., 1H), 8,13 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,99-7,51 (m, 2 H), 7,49-7,37 (m, 3H), 3,08 (br. s., 4H), 2,45 (s, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,59 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 375,2 $(M+H)^+$.

[001077] Compuesto 267



[001078] Etapa F: Compuesto 267: 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

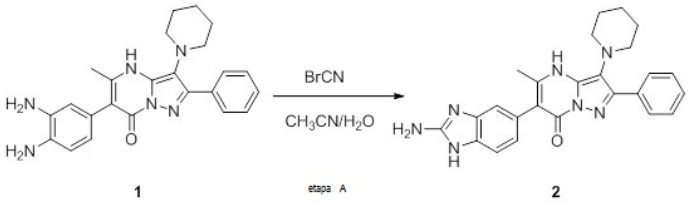


[001079] Una mezcla de 6-(3,4-diaminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 255**, 100 mg, 0,24 mmol) en HCOOH (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con solución acuosa de NaHCO3 para dar el producto deseado 6-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

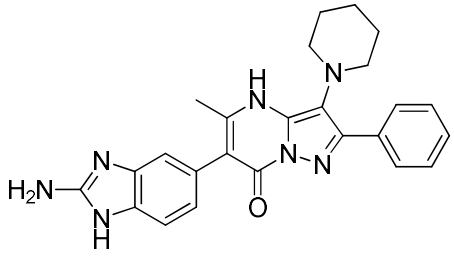
[001080] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,47 (br. s., 1H), 11,47 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 7,57 (br. s.,

2H), 7,44 – 7,50 (m, 2H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,12 (br. s., 1H), 3,11 (br. s., 4H), 2,26 (s, 3H), 1,67 (br. s., 4H), 1,59 (br. s., 2H). LC–MS: m/z 425,3 $(M+H)^+$.

[001081] Compuesto 268



[001082] Etapa A: 6-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

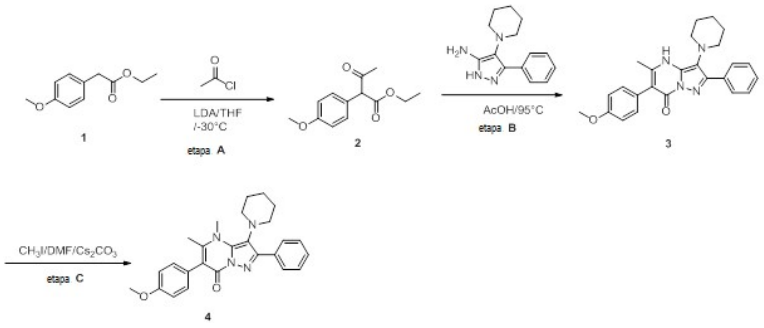


[001083] A la solución de 6-(3,4-diaminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,24 mmol) en CH_3CN (10 mL) y H_2O (5mL) se añadió bromuro ciánico (28 mg, 0,256 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo, que se lavó con solución acuosa de NaHCO3 y se filtró para dar el producto deseado 6-(2-

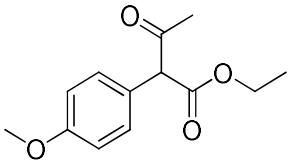
amino-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001084] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,64 (br. s., 1H), 8,31-8,33(d, 2H), 7,35-8,39 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 3,23 (br. s., 4H), 2,08 (s, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,54 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 440,3 $(M+H)^+$.

[001085] Compuesto 269



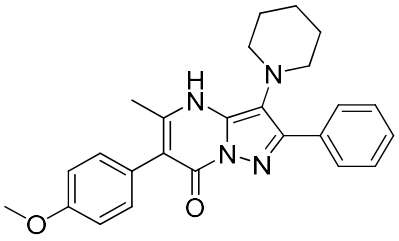
[001086] Etapa A: etil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



[001087] A una solución de etil 2-(4-metoxifenil)acetato (5 g, 25,7 mmol) en THF (100 mL) se añadió LDA (1,5 M en THF, 20 mL, 30,84 mmol) gota a gota a -30 ~ -35°C. La mezcla se agitó a -30 ~ -35°C durante 30 min y cloruro de acetilo (2,1 g, 27 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla

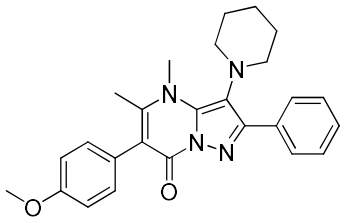
se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el etil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato deseado en forma de un aceite marrón (5,2 g, 86% de rendimiento).

[001088] Etapa B: 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001089] Una mezcla de etil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (292 mg, 1,24 mmol) y 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 1,24 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 95°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secó al vacío para dar 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (210 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 415,1 $(M+H)^+$.

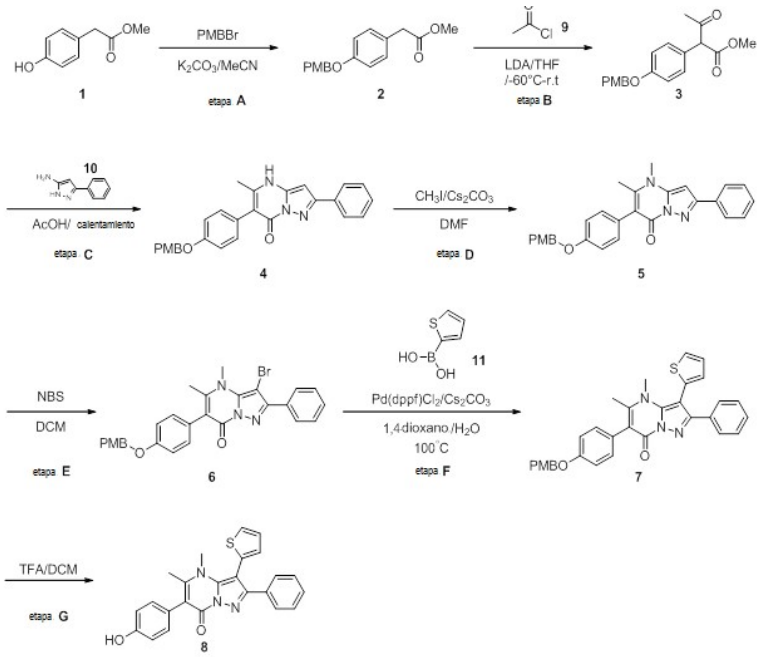
[001090] Etapa C: Compuesto 269: 6-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



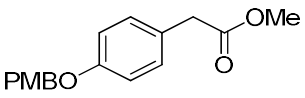
[001091] A una mezcla de 6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (210 mg, 0,49 mmol) y Cs_2CO_3 (320 mg, 0,98 mmol) en DMF (10 mL) se añadió MeI (103 mg, 0,735 mmol). La mezcla luego se agitó a rt durante la noche para dar el compuesto del título.

[001092] ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7,62 (br. s., 2 H), 7,45 (d, *J*=2,15 Hz, 3 H), 7,23 (m, *J*=8,33 Hz, 2 H), 6,98 (m, *J*=8,33 Hz, 2 H), 4,26 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,00 (d, *J*=11,55 Hz, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 1,78 (br. s., 4 H), 1,66(br. s., 2 H). LC-MS: m/z 429,0 $(M+H)^+$.

[001093] Compuesto 271



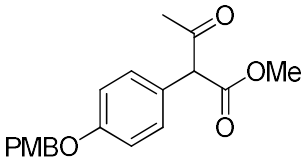
[001094] Etapa A: metil 2-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)acetato



[001095] A una solución de metil 2-(4-hidroxifenil)acetato (5,0 g, 30 mmol) en DMF (25 ml) se añadió K_2CO_3 (8,3 g, 60 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N2. Después de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (7,2 g, 36 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (3*50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se

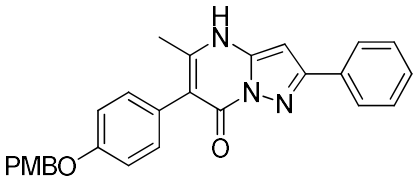
concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOH para obtener el compuesto del título **2** en forma de un sólido blanco (5,6 g, 65% de rendimiento). LC-MS: m/z 287,1 $(M+H)^+$.

[001096] Etapa B: metil 2-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-3-oxobutanoato



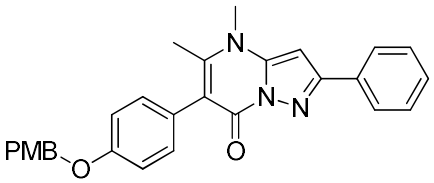
[001097] A una solución de **Intermediario 2** (4,6 g, 16 mmol) en THF (50 mL) se añadió LDA (2 mol/l en THF, 16 ml) gota a gota a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. A continuación, cloruro de acetilo (1,5 g, 19,2 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA (50 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **3** en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación (5,2 g, 99% de rendimiento).

[001098] Etapa C: 6-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



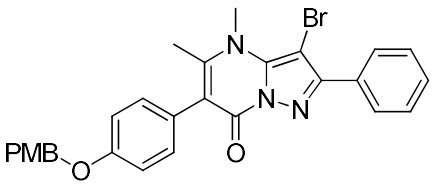
[001099] Una solución de **Intermediario 3** (5,3 g, 16 mmol) y 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,9 g, 12 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con EA (3*5 mL) para obtener el compuesto del título **4** (3,0 g, 43% de rendimiento). LC-MS: m/z 438,1 $(M+H)^+$.

[001100] Etapa D: 6-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



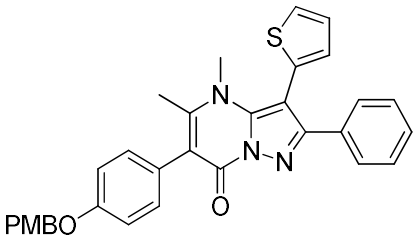
[001101] A una solución de **Intermediario 4** (3,0 g, 6,9 mmol) en DMF (50 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (6,8 g, 20,7 mmol) y yodometano (2,9 g, 20,7 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (200 mL). El precipitado blanco se filtró, se lavó con H_2O (3*5 mL) y EA (3*5 mL) para obtener el compuesto del título **5** en forma de un sólido blanco (2,8 g, 88% de rendimiento). LC-MS: m/z 452,1 $(M+H)^+$.

[001102] Etapa E: 3-bromo-6-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001103] A una mezcla de **Intermediario 5** (2,8 g, 6,1 mmol) en DCM (50 ml) se añadió N-Bromosuccinimida (1,2 g, 6,7 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (200 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **6** (3,1 g, 94% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 530,1/532,1 $(M+H)^+$.

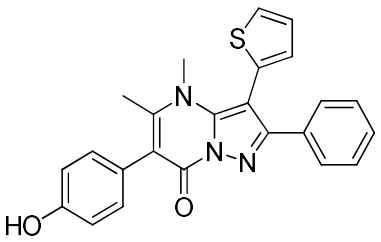
[001104] Etapa F: 6-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-2-fenil-3-(tiofen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001105] Una suspensión de **Intermediario 6** (200 mg, 0,38 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (242 mg, 1,89 mmol),

$Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (246 mg, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (16 mL) y H_2O (2 ml) se agitó a 90℃ durante la noche bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep para obtener **compuesto 7** (70 mg, 35% de rendimiento). LC-MS: m/z 534,1 $(M+H)^+$.

[001106] Etapa G: 6-(4-hidroxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-3-(tiofen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

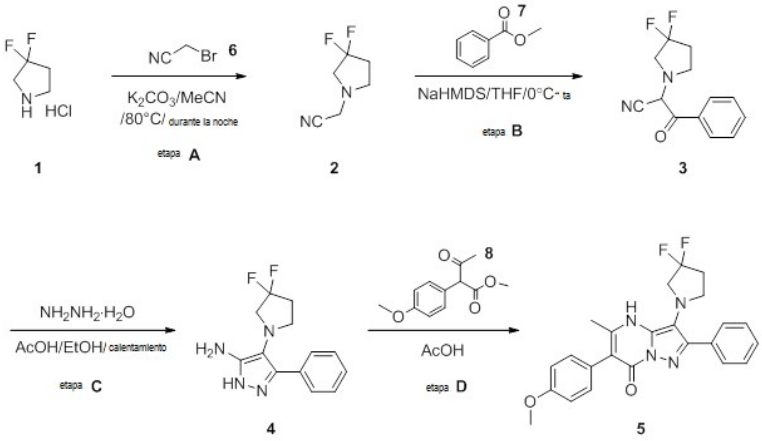


[001107] A una solución de **Intermediario 7** (25 mg, 0,05 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO3 y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **8**.

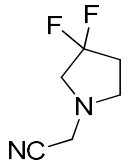
[001108] ^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 2H), 6,90 -

7,05 (m, 2H), 6,72 – 6,81 (m, 2H), 3,54 (br. s., 3H), 2,24 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 414,1 $(M+H)^+$.

[001109] Compuesto 272



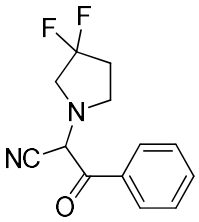
[001110] Etapa A: 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acetonitrilo



[001111] La mezcla de 3,3-difluoropirrolidina clorhidrato (3,6 g, 24,8 mmol), 2-bromoacetonitrilo (3,0 g, 24,8 mmol) y K_2CO_3 (10,3 g, 74,4 mmol) en CH_3CN (50 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EA (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el

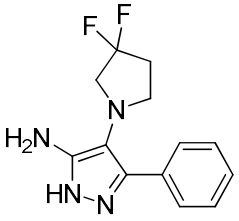
compuesto del título **2** (2,9 g, 80% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 147,0 $(M+H)^+$.

[001112] Etapa B: 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo



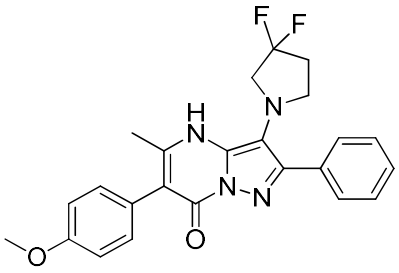
[001113] A una mezcla de **Intermediario 2** (2,9 g, 20 mmol) y benzoato de metilo (2,7 g, 20 mmol) en THF (40 mL) se añadió NaHMDS (2 mol/L en THF, 20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **3** en forma de un sólido blanco (4,9 g, 97% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 251,0 $(M+H)^+$.

[001114] Etapa C: 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001115] La mezcla de **Intermediario 3** (4,9 g, 19,6 mmol) e hidrato de hidrazina (1,5 g, 29,4 mmol,) en EtOH/AcOH (4/1,40 mL/10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (50 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (25 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **4** en forma de un sólido amarillo (5,1 g, 98%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC–MS: m/z 265,1 $(M+H)^+$.

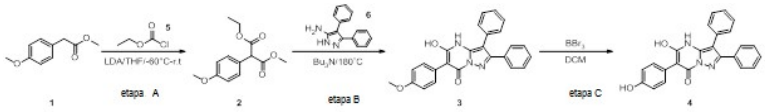
[001116] Etapa D: 3–(3,3–difluoropirrolidin–1–il)–6–(4–metoxifenil)–5–metil–2–fenilpirazolo[1,5–a]pirimidin–7(4H)–ona



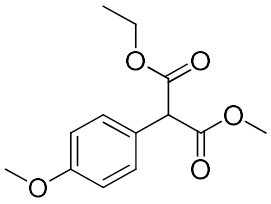
[001117] La mezcla de **Intermediario 4** (500 mg, 1,1 mmol) y metil 2–(4–metoxifenil)–3–oxobutanoato (359 mg, 1,6 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener el compuesto del título **5**.

[001118] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,80 (br. s., 1H), 7,96 – 8,00 (m, 2H), 7,38 – 7,50 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 9H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,43– 2,56 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 437,7 $(M+H)^+$.

[001119] Compuesto 273



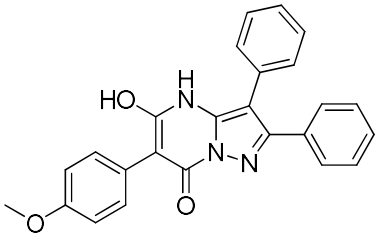
[001120] Etapa A: 1-etil 3-metil 2-(4-metoxifenil)malonato



[001121] A una solución de metil 2-(4-metoxifenil)acetato (5,0 g, 27,7 mmol) en THF (50 ml) se añadió LDA (2 mol/L en THF, 16,6 ml) gota a gota a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. A continuación, carbonocloridato de etilo (3,6 g, 33,2 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA (50 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se

purificó por cromatografía flash (PE/EA=20:1) para obtener el compuesto del título **2** en forma de un aceite incoloro (3,0 g, 43% de rendimiento). LC-MS: m/z 253,1 $(M+H)^+$.

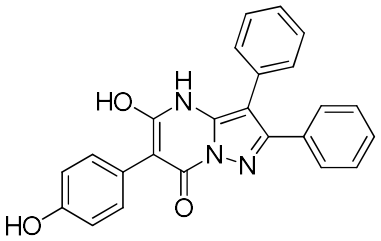
[001122] Etapa B: 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001123] Una mezcla de **Intermediario 2** (1,0 g, 4,0 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (933 mg, 4,0 mmol) en tributilamina (10 mL) se agitó a 185 °C durante 1 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH (3* 10 mL) para obtener el compuesto del título **3** en forma de un sólido blanco (1,1 g, 67% de rendimiento).

[001124] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,57 (br. s, 1H), 7,26 - 7,49 (m, 12H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H). LC-MS: m/z 410,1 $(M+H)^+$.

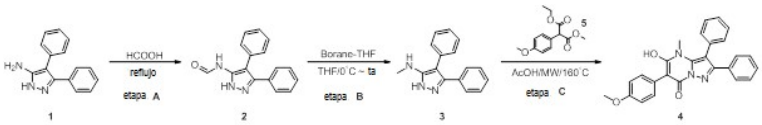
[001125] Etapa C: 5-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



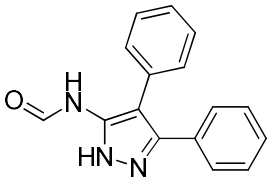
[001126] A una solución de **Intermediario 3** (80 mg, 0,2 mmol) en DCM (3 mL) se añadió tribromuro de boro (0,2 mL) a 0 °C gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó con MeOH a 0 °C y se concentró al vacío para obtener el compuesto deseado **4**.

[001127] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,66 (br. s., 1H), 8,93 (br. s., 1H), 7,39 – 7,50 (m, 4H), 7,17 – 7,36 (m, 8H), 6,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H). LC-MS: m/z 396,1 $(M+H)^+$.

[001128] Compuesto 274



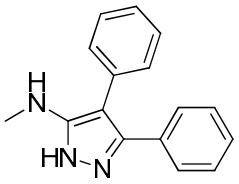
[001129] Etapa A: N-(3,4-difenil-1H-pirazol-5-il)formamida



[001130] La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (5,0 g, 21,3 mmol) en ácido fórmico (30 mL) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en EA (50 mL), se lavó con solución acuosa al 10% de NaHCO3,

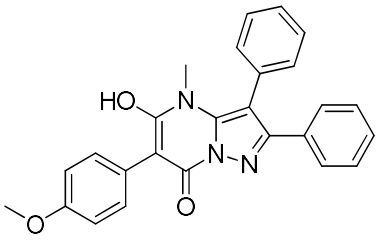
agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EA 1:1) para obtener el compuesto del título **2** en forma de un sólido amarillo claro (4,0 g, 72% de rendimiento). LC-MS: m/z 264,1 $(M+H)^+$.

[001131] Etapa B: N-metil-3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina



[001132] A una solución de **Intermediario 2** (4,0 g, 15,2 mmol) en THF (30 mL) se añadió borano-THF (1 mol/L en THF, 15,2 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título **3** en forma de un sólido blanco (2,1 g, 56%). LC-MS: m/z 250,1 $(M+H)^+$

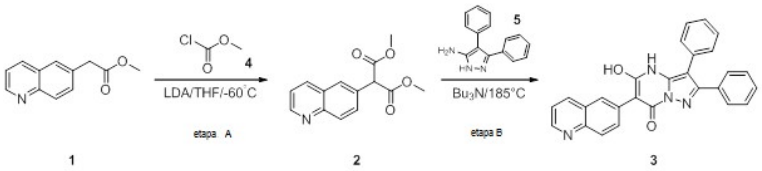
[001133] Etapa C: 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-4-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



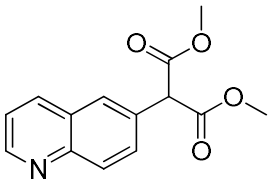
[001134] Una mezcla de **Intermediario 3** (200 mg, 0,8 mmol) y 1-etil 3-metil 2-(4-metoxifenil)malonato (200 mg, 0,8 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 160 °C por irradiación de microondas durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener el compuesto del título **4**.

[001135] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,33- 7,49 (m, 9H), 7,22 - 7,33 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (s, 3H). LC-MS: m/z 424,7 $(M+H)^+$.

[001136] Compuesto 275



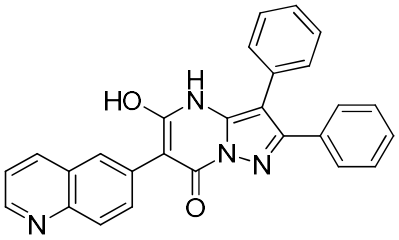
[001137] Etapa A: dimetil 2-(quinolin-6-il)malonato



[001138] A una solución de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (2,0 g, 9,9 mmol) en THF (30 ml) se añadió LDA (2 mol/L en THF, 7,4 ml) gota a gota a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. A continuación, carbonocloridato de metilo (1,0 g, 10,9 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y

se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EA=20:1) para obtener el compuesto del título **2** en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 39% de rendimiento). LC-MS: m/z 260,0 $(M+H)^+$.

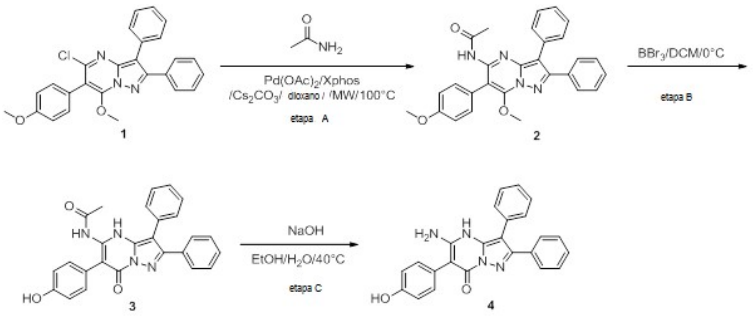
[001139] Etapa B: 5-hidroxi-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



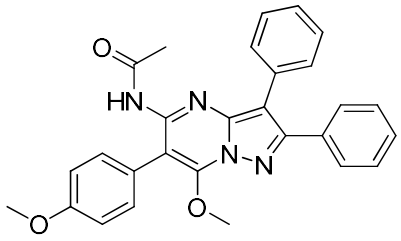
[001140] Una mezcla de **Intermediario 2** (260 mg, 1,0 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (212 mg, 0,9 mmol) en tributilamina (10 mL) se agitó a 185 °C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título **3**.

[001141] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,95 (br. s., 1H), 8,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 2H), 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 3H), 7,19 - 7,37 (m, 8H). LC-MS: m/z 431,1 $(M+H)^+$.

[001142] Compuesto 276



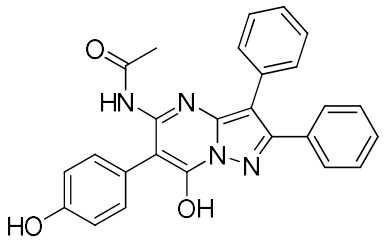
[001143] Etapa A: N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida



[001144] Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**sintetizada en el esquema del compuesto 101**, 400 mg, 0,91 mmol), acetamida (230 mg, 1,81 mmol), $Pd(OAc)_2$ (40,5 mg, 0,18 mmol), Xantphos (158 mg, 0,27 mmol) y Cs_2CO_3 (650 mg, 1,99 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 100 °C durante 45 min bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con DCM/MeOH (40/1), para obtener el producto

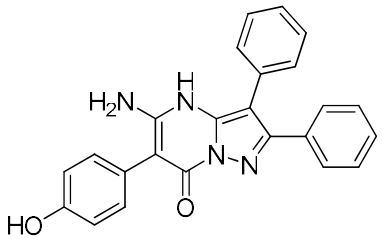
deseado en forma de un sólido amarillo (100 mg, 23% de rendimiento). LC-MS: m/z 464,2 $(M+H)^+$.

[001145] Etapa B: N-(7-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida



[001146] A una solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (70 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 mL) se añadió cuidadosamente BBr_3 (1,0 M en DCM, 0,5 ml, 5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó por cuidadosa adición de agua helada a 0 °C. Los sólidos precipitados se filtraron y se purificó por HPLC prep para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (50 mg, 75% de rendimiento). LC-MS: m/z 437,2 $(M+H)^+$.

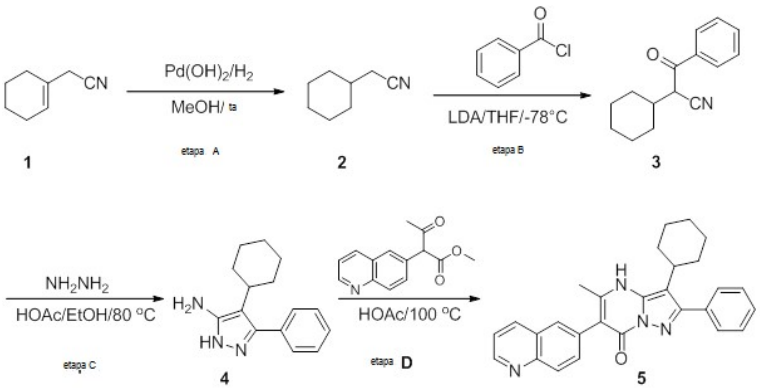
[001147] Etapa C: 5-amino-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



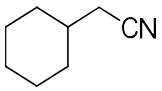
[001148] La N-(7-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (50 mg, 0,11 mmol) y NaOH (17,8 mg, 0,44 mmol) en EtOH (10 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 40 °C durante 14 h. A continuación, la mezcla se concentró para obtener el producto deseado.

[001149] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,20 (br. s., 1H), 7,53 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,20 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,71 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 395,6 $(M+H)^+$.

[001150] Compuesto 277



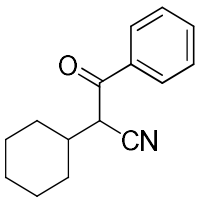
[001151] Etapa A: 2-ciclohexilacetonitrilo



Una mezcla de 2-ciclohexenilacetonitrilo (2,0 g, 16,5 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (200 mg, 10%) en MeOH (100 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H2 durante 10 h. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el producto

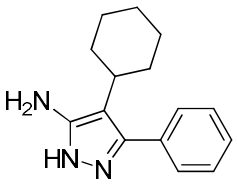
deseado en forma de un sólido amarillo (1,8 g, 90% de rendimiento). LC-MS: m/z 124,2 $(M+H)^+$.

[001152] Etapa B: 2-ciclohexil-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo



[001153] A una solución de 2-ciclohexilacetonitrilo (1,8 g, 14,6 mmol) en THF (100 mL) se añadió LDA (2,0 M en THF, 8,8 mL, 17,5 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y cloruro de benzoílo (0,17 mL, 2,33 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl acuoso saturado y se extrajo con EA (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2,9 g, 88% de rendimiento). LC-MS: m/z 228,2 $(M+H)^+$.

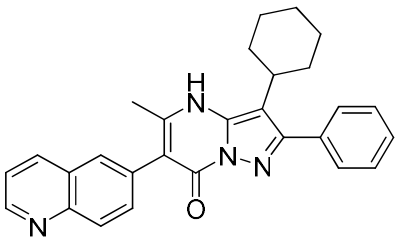
[001154] Etapa C: 4-ciclohexil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001155] La solución de 2-ciclohexil-3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (2,9 g, 12,8 mmol) e hidrato de

hidrazina (1,9 g, 38,6 mmol) en EtOH/AcOH (30 mL/6 mL) se calentó a reflujo durante 16 h bajo protección de N2. La mezcla de reacción se concentró, se filtró, se lavó con Et_2O y se secó para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2,9 g, 96% de rendimiento). LC-MS: m/z 242,1 $(M+H)^+$.

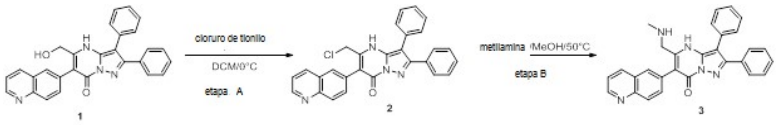
[001156] Etapa D: 3-ciclohexil-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



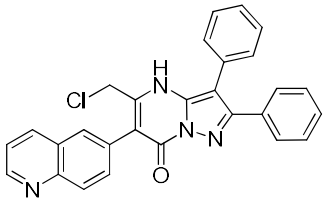
[001157] La mezcla de 4-ciclohexil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (230 mg, 0,96 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (300 mg, 1,24 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de la remoción de AcOH, 10% de $NaHCO_3$ se añadió. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH y se secó para obtener el producto deseado.

[001158] 1H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,56 (br. s., 1H), 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,58-7,40 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,81-1,60 (m, 8H), 1,30-1,23 (m, 2H). LC-MS: m/z 435,2 $(M+H)^+$.

[001159] Compuesto 278

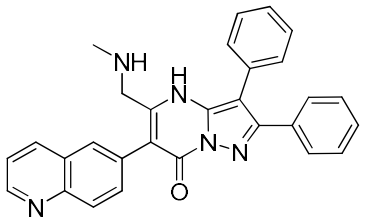


[001160] Etapa A: 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001161] A una suspensión de 5-(hidroximatil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 319**, 500 mg, 1,126 mmol,) en DCM (3 mL) enfriado en baño de hielo se añadió $SOCl_2$ (670 mg, 5,631 mmol) gota a gota. La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=20:1) para obtener 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (300 mg). LC-MS: m/z 463,1 $(M+H)^+$.

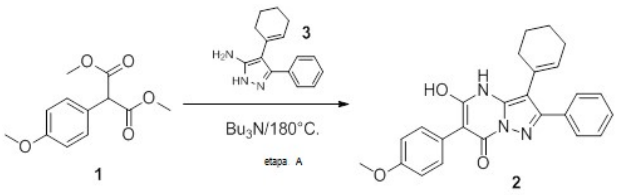
[001162] Etapa B: Compuesto 278: 5-((metilamino)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



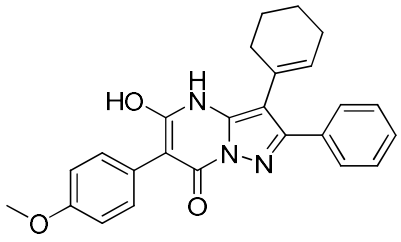
[001163] Una solución de 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (150 mg, 0,324 mmol) en metilamina (2,0 M en MeOH, 5 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. Agua (10 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se concentró para obtener el compuesto del título.

[001164] ^{1}H RMN (400 MHz, TFA)δ : 9,26 – 9,48 (m, 2 H), 8,57 – 8,76 (m, 2 H), 8,42 (d, *J*=8,60 Hz, 1 H), 8,35 (dd, *J*=8,33, 5,64 Hz, 1 H), 7,64 – 7,81 (m, 6 H), 7,55 – 7,62 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H), 4,80 (br. s., 2 H), 2,95 (s, 3 H). LC-MS: m/z 458,1 $(M+H)^+$.

[001165] Compuesto 279



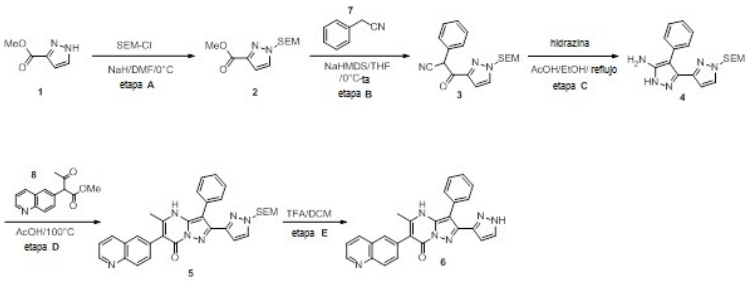
[001166] Etapa A: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



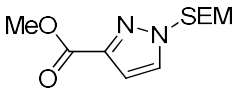
[001167] Una suspensión de 4-ciclohexenil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,84 mmol) y dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato (240 mg, 1,00 mmol) en tributilamina (5 ml) se calentó hasta 180 °C durante 1 h bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó con éter de petróleo para obtener el producto deseado.

[001168] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,05 (br. s., 1H), 7,56-6,50 (m, 9H), 5,67 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,09 (br. s., 2H), 1,91 (br. s., 2H), 1,58 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 414,0 $(M+H)^+$.

[001169] Compuesto 280



[001170] Etapa A: metil 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato

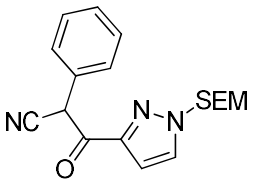


[001171] A una solución de metil 1H-pirazol-3-carboxilato (1 g, 7,9 mmol) en THF (30 mL) se añadió hidruro de sodio (380 mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 9,5 mmol) a 0 °C. Después de la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,6 g, 9,5 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el intermediario **2** en forma de un sólido blanco (1,1 g, 54% de rendimiento).

[001172] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59

(t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), −0,04 (s, 9H). LC−MS: m/z 257,1 $(M+H)^+$.

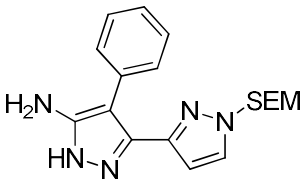
[001173] Etapa B: 3−oxo−2−fenil−3−(1−((2−(trimetilsilil)etoxi)metil)−1H−pirazol−3−il)propanonitrilo



[001174] A la mezcla de **Intermediario 2** (600 mg, 2,3 mmol) y 2−fenilacetonitrilo (330 mg, 2,8 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaHMDS (2,0 mol/L en THF, 1,4 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (20 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el intermediario **3** en forma de un sólido amarillo claro (200 mg, 25% de rendimiento).

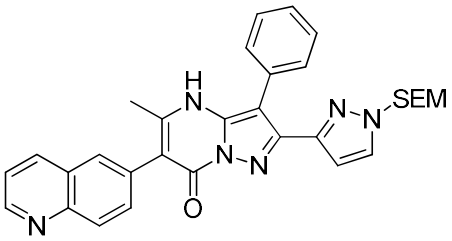
[001175] ^{1}H RMN (DMSO−d_6) δ: 12,41 (br. s., 1H), 7,73− 7,78 (m, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 8,0 Hz, 2H), −0,10 (s, 9H). LC−MS: m/z 342,1 $(M+H)^+$.

[001176] Etapa C: 4-fenil-1'-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-5-amina



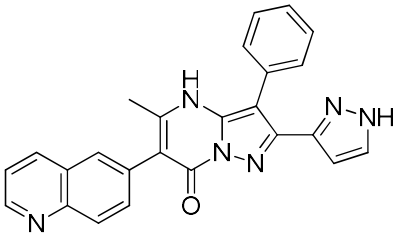
[001177] La mezcla de **Intermediario 3** (200 mg, 0,6 mmol) e hidrato de hidrazina (59 mg, 1,2 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el intermediario **4** en forma de un sólido amarillo (200 mg, 96% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 356,1 $(M+H)^+$.

[001178] Etapa D: 5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001179] La mezcla de **Intermediario 4** (200 mg, 0,56 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato **8** (205 mg, 0,85 mmol) en AcOH (8 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (15 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el intermediario **5** en forma de un sólido amarillo (200 mg, 65% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 549,2 $(M+H)^+$.

[001180] Etapa E: 5-metil-3-fenil-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

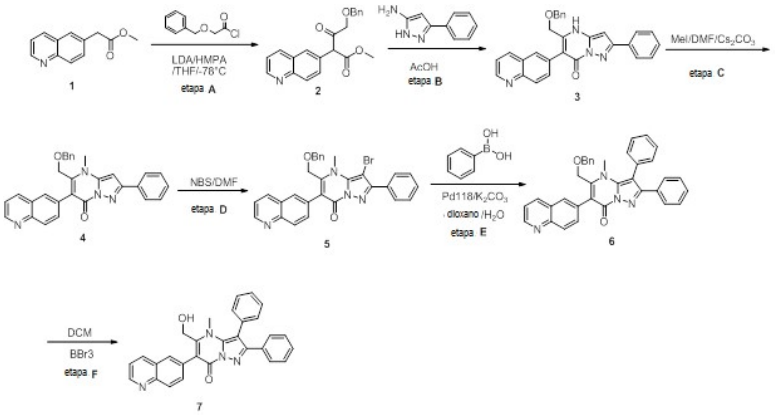


[001181] A una solución de **Intermediario 5** (200 mg, 0,4 mmol) en DCM (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5

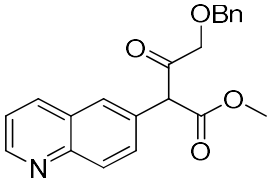
mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y luego se disolvió en DCM (10 mL), se lavó con 10% de $NaHCO_3$ y salmuerad, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **6**.

[001182] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,84 (br. s., 1H), 8,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (br. s., 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,63 (m, 6H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,18 (br. s., 1H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: m/z 419,0 $(M+H)^+$.

[001183] Compuesto 281

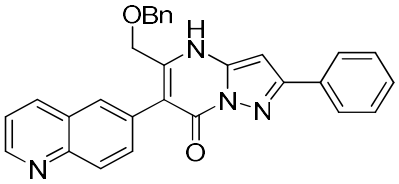


[001184] Etapa A: metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato



[001185] A una mezcla de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (40,2 g, 0,2 mol) y HMPA (7,2 g, 0,02 mol) en THF se añadió LDA (2 M en THF; 100 mL, 0,2 mol) durante 20 min a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C, cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (36,8 g, 0,2 mol) se añadió gota a gota con un embudo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Solución acuosa saturada de NH4Cl se añadió. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3*50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE / EtOAc=20/1) para dar el compuesto del título (38 g, 58%) en forma de un aceite marrón.

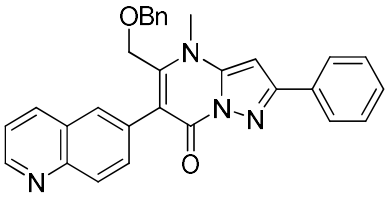
[001186] Etapa B: metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato



[001187] Metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (1,2 g, 3,4 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (545 mg, 3,4 mmol) se disolvieron en AcOH (10 mL). La mezcla se calentó hasta 95°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con EtOAc y se

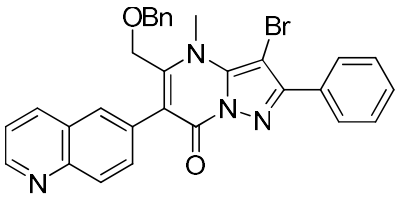
secaron al vacío para dar metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (1,05 g, 67% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 459,1 $(M+H)^+$.

[001188] Etapa C: 5-(benciloximatil)-4-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



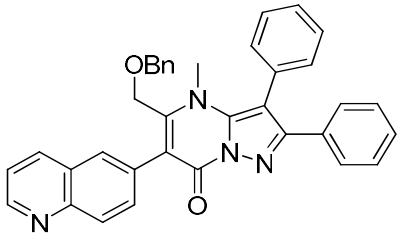
[001189] A una mezcla de metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (900 mg, 1,97 mmol) y Cs_2CO_3 (1,38 g, 4,25 mmol) en DMF (10 mL) se añadió MeI (416 mg, 2,95 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se filtró. La torta filtrante se lavó con MeOH para dar 5-(benciloximatil)-4-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (900 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 473,0 $(M+H)^+$.

[001190] Etapa D: 5-(benciloximatil)-3-bromo-4-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001191] A una solución de 5-(benciloximatil)-4-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (900 mg, 1,9 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NBS (374 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se filtró para dar 5-(benciloximatil)-3-bromo-4-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (900 mg, rendimiento 86%) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 551,0 $(M+H)^+$.

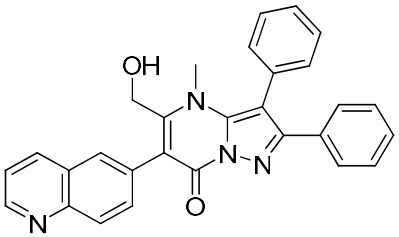
[001192] Etapa E: 5-(benciloximatil)-4-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001193] Una mezcla de 5-(benciloximatil)-3-bromo-4-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (800 mg, 1,45 mmol), ácido fenilborónico (230 mg, 1,89 mmol), Pd_{118} (188 mg, 0,29 mmol) y K_2CO_3 (496 mg, 3,64 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H_2O (0,5 mL) se agitó a 100℃ durante 12 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 5-(benciloximatil)-

4-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (700 mg, 88% de rendimiento). LC-MS: m/z 549,0 $(M+H)^+$.

[001194] Etapa F: Compuesto 281: 5-(hidroximatil)-4-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

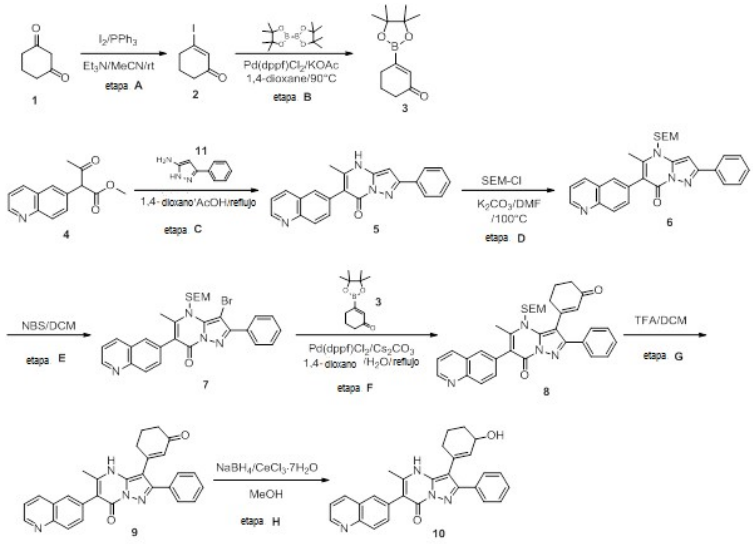


[001195] A una solución de 5-(benciloximatil)-4-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (700 mg, 1,28 mmol) en DCM seco (5 mL) se añadió gota a gota BBr_3 (1M en DCM, 2,56 mL, 2,56 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó por cuidadosa adición de agua helada y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

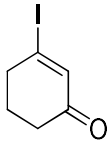
[001196] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ : 8,97 (br. s., 1 H), 8,42 (d, J=7,79 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=8,87 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J=8,60, 1,88 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=8,33, 4,03 Hz, 1 H), 7,48 (s, 5 H), 7,36 - 7,42 (m,

2 H), 7,25 – 7,33 (m, 3 H), 4,37 (br. s., 2 H), 3,49 (s, 3 H). LC–MS: m/z 459,0 $(M+H)^+$

[001197] Compuesto 282



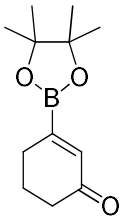
[001198] Etapa A: 3-yodociclohex-2-enona



[001199] Una mezcla de PPh_3 (25 g, 96,5 mmol) y I_2 (24 g, 94,8 mmol) en acetonitrilo (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego Et_3N (14,4 mL, 98,3 mmol) y ciclohexano-1,3-diona (10,0 g, 86,2 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título **2** en

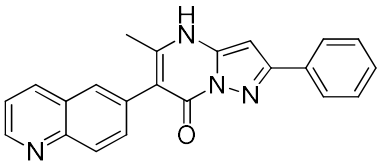
forma de un sólido amarillo (4,0 g, 21% de rendimiento). LC-MS: m/z 222,9 $(M+H)^+$.

[001200] Etapa B: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona



[001201] Una suspensión de **Intermediario 2** (2,0 g, 9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,6 g, 18 mmol), KOAc (2,7 g, 27 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,6 g, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título **3** en forma de un sólido amarillo (1,0 g, 50% de rendimiento). LC-MS: m/z 223,1 $(M+H)^+$.

[001202] Etapa C: 5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

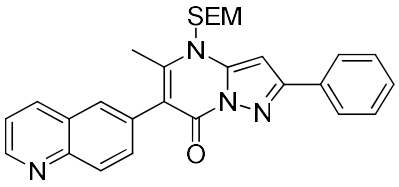


[001203] Una suspensión de metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (2,0 g, 8,2 mmol) y 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (1,0 g, 6,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y AcOH (2 mL) se

calentó a reflujo durante 16 horas bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se neutralizó con solución saturada de NaHCO3 hasta pH = 7. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó para obtener el compuesto del título **5** en forma de un sólido blanco (600 mg, 27% de rendimiento).

[001204] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,56 (br. s., 1 H), 8,94 (dd, J=4,25, 1,61 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 3 H), 7,96 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=8,66,1,91 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J=8,36, 4,25 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 2,26 (s, 3 H). LC-MS: m/z 353,1 $(M+H)^+$.

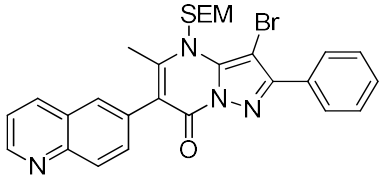
[001205] Etapa D: 5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001206] A una solución de **Intermediario 5** (500 mg, 1,42 mmol) y K_2CO_3 (393 mg, 2,84 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (473 mg, 2,84 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura

ambiente y se calentó hasta 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (2*30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3*20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (30/1 a 10/1), para obtener el compuesto del título **6** en forma de un sólido blanco (350 mg, 51% de rendimiento). LC-MS: m/z 483,1 $(M+H)^+$.

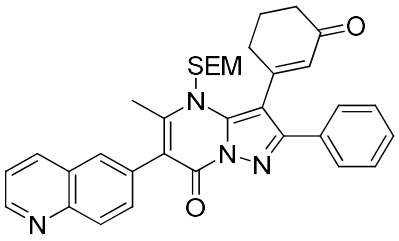
[001207] Etapa E: 3-bromo-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001208] A una solución de **Intermediario 6** (350 mg, 0,725 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió N-Bromosuccinimida (163 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=20/1) para

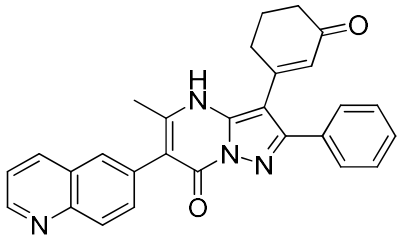
obtener el compuesto del título **7** en forma de un sólido amarillo (250 mg, 61% de rendimiento). LC-MS: m/z 561,1 $(M+H)^+$.

[001209] Etapa F: 5-metil-3-(3-oxociclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



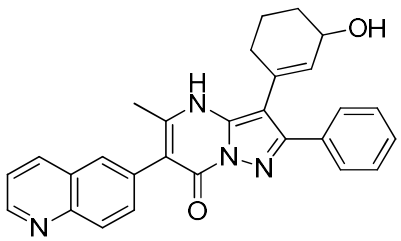
[001210] Una suspensión de **Intermediario 7** (600 mg, 1,1 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-2-enona (800 mg, 3,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (80 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,3 mmol) en 1,4-dioxano/H_2O (30 mL/5 mL) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite, el filtrado se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EA (3*30 mL). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH=20/1) para obtener el compuesto del título **8** en forma de un sólido amarillo (300 mg, 49% de rendimiento). LC-MS: m/z 577,2 $(M+H)^+$.

[001211] Etapa G: 5-metil-3-(3-oxociclohex-1-en-1-il)-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001212] A una solución de **intermediario 8** (100 mg, 0,2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (3*5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep para obtener el compuesto del título **9** en forma de un sólido anaranjado (30 mg, 39% de rendimiento). LC-MS: m/z 447,1 $(M+H)^+$.

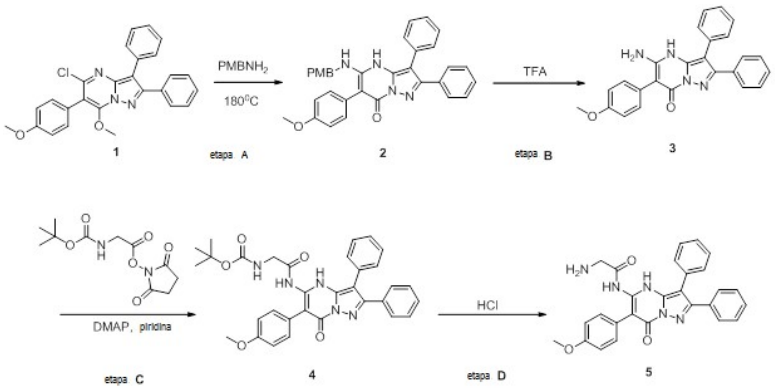
[001213] Etapa H: 3-(3-hidroxiciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



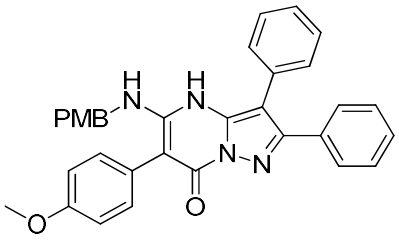
[001214] A una solución de **intermediario 9** (30 mg, 0,07 mmol) y cloruro de cerio (III) heptahidrato (43 mg, 0,1 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió borhidruro de sodio (5 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con H_2O (0,5 mL). La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **10**.

[001215] ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (br. s., 1H), 7,81 (br. s., 3H), 7,55 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 5,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,92 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,62 - 1,75 (m, 2H). LC-MS: m/z 449,1 $(M+H)^+$.

[001216] Compuesto 283

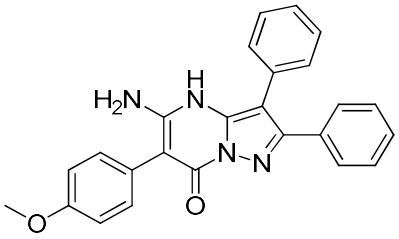


[001217] Etapa A: 5-((4-metoxibencil)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



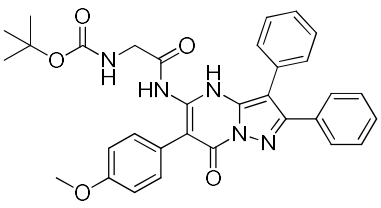
[001218] Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**sintetizada en el esquema del compuesto 101**, 300 mg, 0,7 mmol) y (4-metoxifenil)metanamina (3 mL) se agitó a 180 °C durante 40 min en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió y directamente se purificó por columna en fase inversa ($MeOH/H_2O$=0~50% 30 min, 50%~50% 30 min, 50%~100% 30 min) para obtener producto crudo (600 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 529,2 $(M+H)^+$.

[001219] Etapa B: 5-amino-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



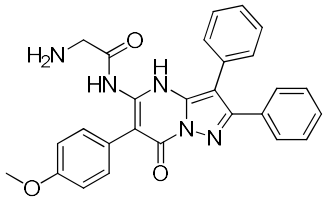
[001220] La solución de 5-((4-metoxibencil)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (600 mg, 1,07 mmol) en DCM (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se alcalinizó con solución acuosa de Na2CO3 hasta pH=8 y se extrajo con DCM (10 mL*3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por columna en fase inversa (MeOH/H_2O=0~100% 50 min) para obtener el producto deseado 5-amino-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (480 mg, 80% de pureza) en forma de un sólido marrón. LC-MS: m/z 409,2 $(M+H)^+$.

[001221] Etapa C: ter-butil (2-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamato



[001222] A una solución de 5-amino-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,245 mmol) en piridina (3 mL) se añadió 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-((ter-butoxicarbonil)amino)acetato (333 mg, 1,22 mmol) y DMAP (cat.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 45 min por irradiación de microondas. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se separó entre HCl (1M, 10 mL) y DCM (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=50/1) para obtener el producto deseado ter-butil (2-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amio)-2-oxoetil)carbamato (20 mg, 14,5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 565,2 $(M+H)^+$.

[001223] Etapa D: Compuesto 283: 2-amino-N-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida

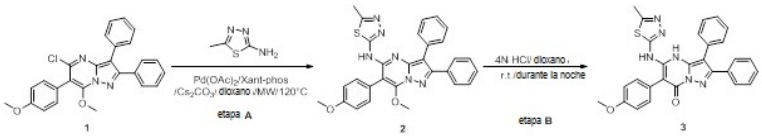


[001224] La solución de ter-butil (2-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamato (20 mg, 0,035 mmol) en HCl 4

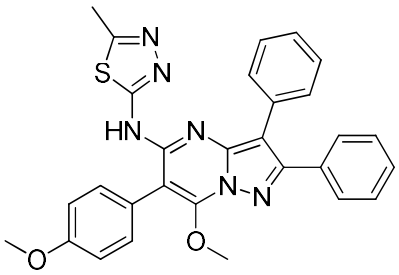
M en 1,4-dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener 2-amino-N-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida.

[001225] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,61 - 7,42 (m, 5 H), 7,42 - 7,25 (m, 9 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,62 - 3,59 (m, 2 H). LC-MS: m/z 466,0 $(M+H)^+$.

[001226] Compuesto 285



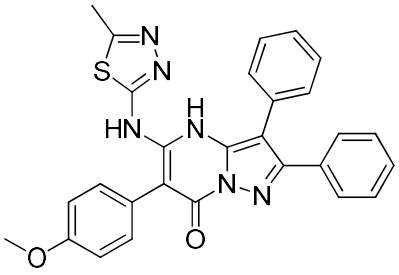
[001227] Etapa A : N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



[001228] Una mezcla de **Intermediario 1** (**sintetizado en el esquema del compuesto 101**, 200 mg, 0,45 mmol), 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (102 mg, 0,9 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,045 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (52 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.) y Cs_2CO_3 (293 mg, 0,9 mmol, 2 eq.) en 1,4-dioxano

(3 mL) se calentó a 100 °C durante 3 h bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el Intermediario **2** en forma de un sólido amarillo (200 mg, 85% de rendimiento). LC-MS: m/z 520,7 $(M+H)^+$.

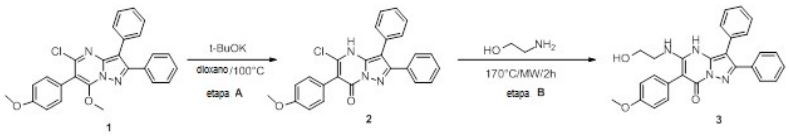
[001229] Etapa B: Compuesto 285: 6-(4-metoxifenil)-5-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



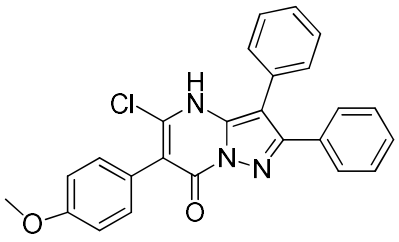
[001230] La solución de N-(7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (180 mg, 0,346 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h para obtener el compuesto del título **3**.

[001231] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,53 (br. s., 3 H), 7,49 - 7,37 (m, 7 H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 3 H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,55 (br. s., 3 H). LC-MS: m/z 507,2 $(M+H)^+$.

[001232] Compuesto 286

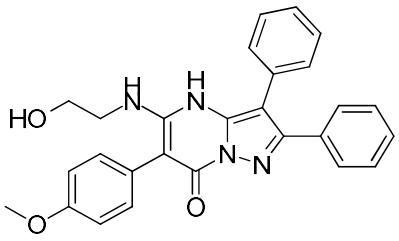


[001233] Etapa A: 5-cloro-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001234] Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**sintetizada en el esquema del compuesto 101**, 200 mg, 0,45 mmol), t-butóxido de potasio (50 mg, 0,45 mmol) en dioxano se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (200 mg) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 428,1 $(M+H)^+$.

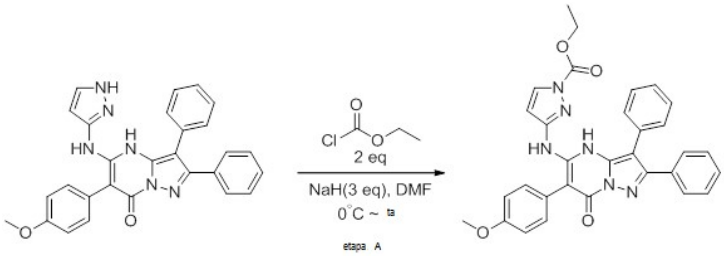
[001235] Etapa B: Compuesto 286: 5-((2-hidroxietil)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



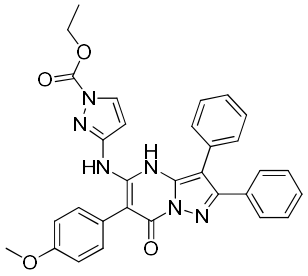
[001236] La mezcla de 5-cloro-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,23 mmol) y 2-aminoetanol (3 mL) se agitó a 170 °C durante 4 h bajo irradiación de microondas en un tubo sellado para obtener 5-((2-hidroxietil)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001237] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,28 (br. s., 5H), 7,22 (d, J = 7,25 Hz, 5H), 7,06 - 7,17 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,79 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (br. s., 2H), 3,43 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 453,2 $(M+H)^+$.

[001238] Compuesto 287



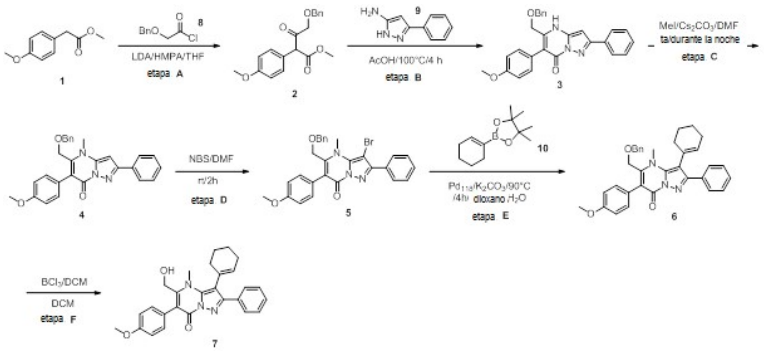
[001239] Etapa A: etil 3-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)-1H-pirazol-1-carboxilato



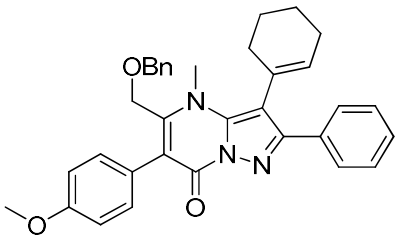
[001240] A una solución de 5-((1H-pirazol-3-il)amino)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 182**, 50 mg, 0,1 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio (13 mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 0,3 mmol) a 0 °C. Cloroformiato de etilo (24 mg, 0,2 mmol) se añadió gota a gota después de agitar la mezcla a 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3* 5 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado.

[001241] ^{1}H RMN (DMSO-d_6 & TFA-d) δ: 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43- 7,50 (m, 4H), 7,34 - 7,41 (m, 6H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,36 - 6,45 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 547,1 $(M+H)^{+}$.

[001242] Compuesto 288



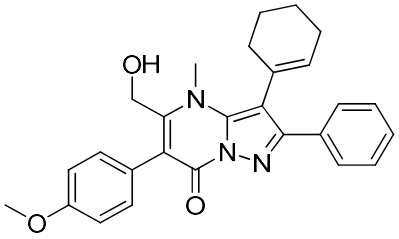
[001243] Etapa E: 5-((benciloxi)metil)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-4-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001244] Una suspensión de **Intermediario 5** (200 mg, 0,4 mmol, **sintetizado en el esquema del compuesto 249**), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (94 mg, 0,5 mmol, 1,2 eq), Pd_{118} (48 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq) y K_2CO_3 (103 mg, 0,7 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (0,3 ml) se agitó a 90℃ durante 4 h bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (PE/EA 2:1~ 1:2) para obtener el

Intermediario **6** (39 mg, 20% de rendimiento). LC-MS: m/z 532,0 $(M+H)^+$

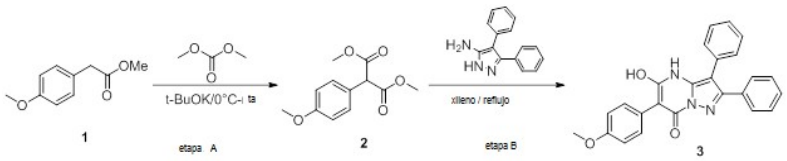
[001245] Etapa F: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-4-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



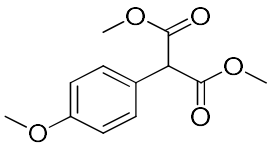
[001246] A una solución de **Intermediario 6** (29 mg, 0,05 mmol) en DCM seco (3 mL) se añadió gota a gota BCl_3 (1 mol/L en DCM, 0,5 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se neutralizó por agua helada (3 mL) y se extrajo con DCM (3*5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **7**.

[001247] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,92 (br. s., 1H), 5,69 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,20 (br. s., 2H), 2,12 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 442,2 $(M+H)^+$.

[001248] Compuesto 290



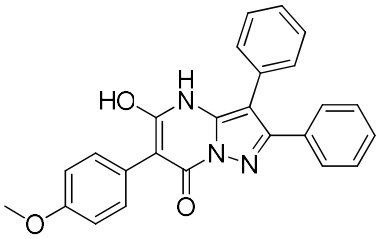
[001249] Etapa A: Dimetil 2-(4-metoxifenil)malonato



[001250] A una solución de t-BuOK (7,4 g, 0,066 mol) en carbonato de dimetilo (60 mL) se añadió gota a gota metil 2-(4-metoxifenil)acetato (6 g, 0,033 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante la noche. La suspensión se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/PE=1/10) para obtener el producto deseado (5,7 g, 0,024 mol, rendimiento 72,7%).

[001251] ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

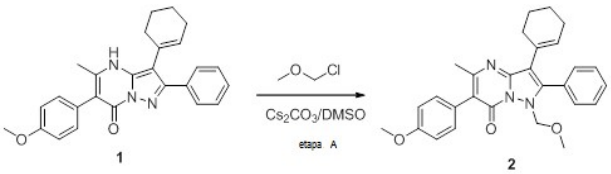
[001252] Etapa B: 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



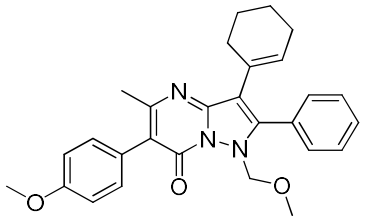
[001253] La mezcla de 3, 4-difenil-1H-pirazol-5-amina (5,64 g, 0,024 mol) y dimetil-2-(4-metoxifenil)-malonato **2** (5,7 g, 0,024 mol) en xileno (350 mL) se calentó a reflujo durante 18h para obtener el compuesto del título.

[001254] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,57 (br. s, 1H), 7,26 - 7,49 (m, 12H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H). LC-MS: m/z 410,2 $(M+H)^+$.

[001255] Compuesto 291



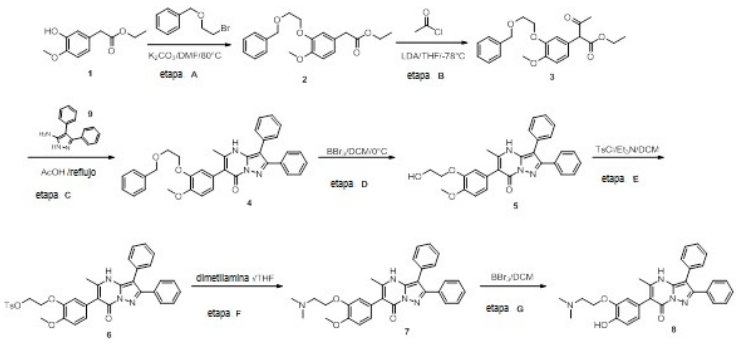
[001256] Etapa A: Compuesto 291: 3-ciclohexenil-1-(metoximatil)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



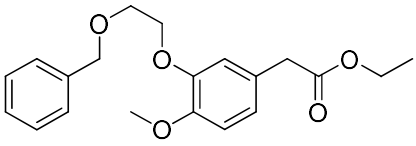
[001257] Una mezcla de 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 212**, 100 mg, 0,243 mmol), cloro(metoxi)metano (21,4 mg, 0,268 mmol) y Cs_2CO_3 (159 mg, 0,486 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3*20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título.

[001258] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,54 – 7,64 (m, 5 H), 7,21 – 7,27 (m, 2 H), 6,99 (m, J=8,85 Hz, 2 H), 5,88 (br. s., 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,14 (br. s., 2 H), 2,01 – 2,08 (m, 2 H), 1,51 – 1,64 (m, 4 H). LC-MS: m/z 456,1 $(M+H)^+$.

[001259] Compuesto 292

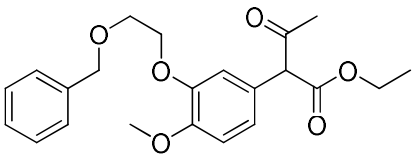


[001260] Etapa A: etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)acetato



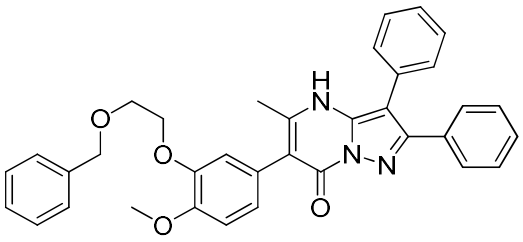
[001261] Una mezcla de etil 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetato (4,3 g, 20,5 mmol), ((2-bromoetoxi)metil)benceno (7,88 g, 36,8 mmol), carbonato de potasio (5,66 g, 41 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 mL) se calentó hasta 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo mixture se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo=1:5) para obtener etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)acetato (3,8 g, 54% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

[001262] Etapa B: etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



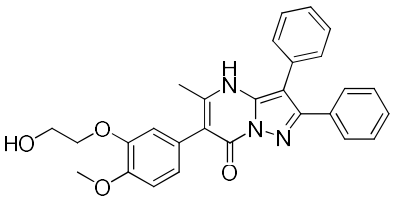
[001263] A una solución de etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)acetato (690 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió diisopropilamida de litio (2N, 1 mL, 2 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Cloruro de acetilo (156 mg, 2 mmol) se añadió en la mezcla a -78 °C lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó por adición de cloruro de amonio acuoso hasta pH 6-7 y se extrajo con acetato de etilo (20 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo=1:5) para obtener etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (280 mg, 38 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LC-MS: m/z 387,2 $(M+H)^+$.

[001264] Etapa C: 6-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]irimidin-7(4H)-ona



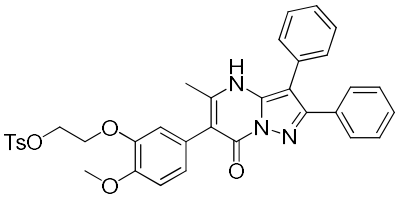
[001265] Una mezcla de etil 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (280 mg, 0,725 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (170 mg, 0,725 mmol) en ácido acético (5 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se evaporó para remover ácido acético. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol: diclorometano=1:20) para obtener 6-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]irimidin-7(4H)-ona (120 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 558,2 $(M+H)^+$.

[001266] Etapa D: 6-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001267] A una solución de 6-(3-(2-(benciloxi)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona(100 mg, 0,18 mmol) en DCM(10 mL) se añadió 1M BBr_3(0,5 mL) en DCM gota a gota a 0 °C, después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. MeOH(5 mL) se añadió cuidadosamente para neutralizar la reacción. A continuación, la mezcla se evaporó, el residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=100:10) para obtener la 6-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (60 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 468,2 $(M+H)^+$.

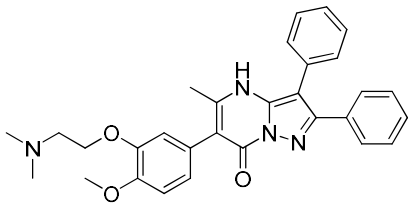
[001268] Etapa E: 2-(2-metoxi-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)etil 4-metilbencensulfonato



[001269] Una mezcla de 6-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,427 mmol), TsCl (97 mg, 0,512 mmol), DMAP (52 mg, 0,427 mmol), Et_3N (130 mg, 1,281 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla se neutralizó por adición de agua y se extrajo con DCM (2*20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se

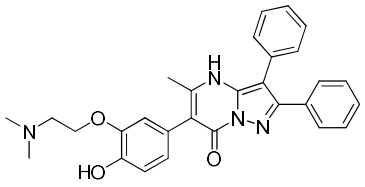
concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=100:5) para obtener el 2-(2-metoxi-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)etil 4-metilbencensulfonato (150 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 622,1 $(M+H)^+$.

[001270] Etapa F: 6-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001271] Una mezcla de 2-(2-metoxi-5-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)etil 4-metilbencensulfonato (150 mg, 0,241 mmol) y dimetilamina (30% en H_2O, 1 mL) en THF (5 mL) en un tubo sellado se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para obtener la 6-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona cruda (140 mg) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 495,0 $(M+H)^+$.

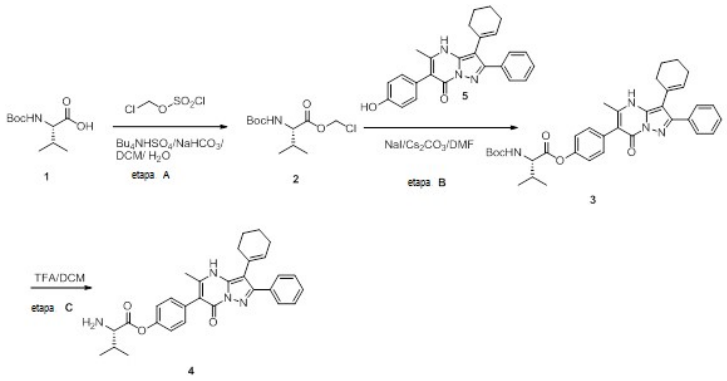
[001272] Etapa G: Compuesto 292: 6-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



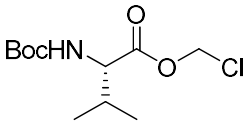
[001273] A una solución de 6-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (140 mg, 0,225 mmol) en DCM (4 mL) se añadió BBr_3 (1M en DCM, 1 mL) gota a gota. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó por adición de MeOH y se concentró a presión reducida para obtener 6-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-hidroxifenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001274] ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 7,38 - 7,62 (m, 10 H), 7,17 (br. s., 1 H), 7,02 (br. s., 2 H), 4,44 (br. s., 2 H), 3,66 (br. s., 2 H), 3,07 (s, 6 H), 2,33 (s, 3 H). LC-MS: m/z 481,1 $(M+H)^+$.

[001275] Compuesto 294



[001276] Etapa A: (S)-clorometil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato

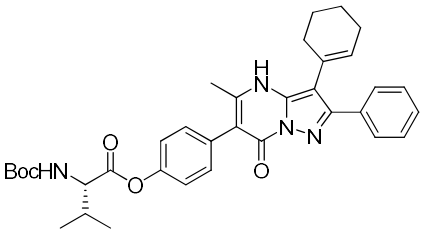


[001277] Una mezcla de ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1 g, 4,6 mmol), sulfocloridato de clorometilo (912 mg, 5,53 mmol), $NaHCO_3$ (1,54 g, 18,4 mmol) en DCM (5 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua (20 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con DCM (3*20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg) en forma de un aceite incoloro.

[001278] ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 5,90 (d, *J*=5,91 Hz, 1 H), 5,64 (d, *J*=6,18 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 4,29 (dd, *J*=8,87, 4,57 Hz, 1 H), 2,21 (dd, *J*=12,09,

6,45 Hz, 1 H), 1,02 (d, *J*=6,98 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,98 Hz, 3 H).

[001279] Etapa B: (S)-4-(3-ciclohexenil-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato

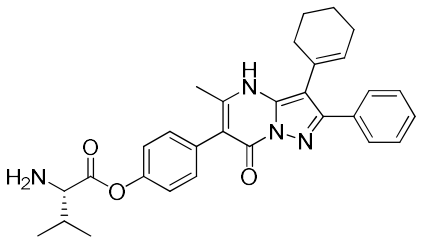


[001280] A una mezcla de 3-ciclohexenil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 240**, 200 mg, 0,504 mmol), NaI (76 mg, 0,504 mmol), Cs_2CO_3 (330 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 mL) se añadió (S)-clorometil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato (200 mg, 0,755 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2*20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo PE/EA=2:1) para dar el producto deseado (150 mg) en forma de un sólido blanco.

[001281] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,71 (s, 1 H), 7,78 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H), 7,44 – 7,53 (m, 3 H), 7,35 – 7,44 (m, 3 H), 7,14 (d, *J*=8,33 Hz, 2 H), 5,85 (br. s., 1 H), 4,05 –

4,11 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,19 – 2,23 (m, 3 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,71 (br. s., 4 H), 1,44 (s, 9 H), 1,03 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H). LC–MS: m/z 597,2 $(M+H)^+$.

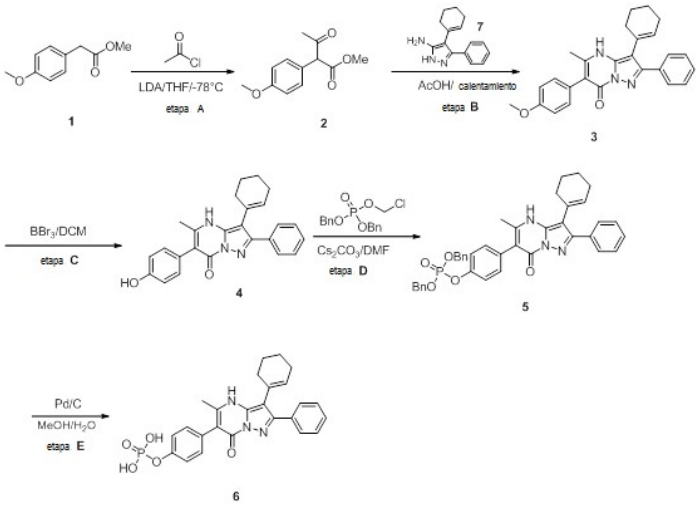
[001282] Etapa C: Compuesto 294: (S)–4–(3–ciclohexenil–5–metil–7–oxo–2–fenil–4,7–dihidropirazolo[1,5–a]pirimidin–6–il)fenil 2–amino–3–metilbutanoato



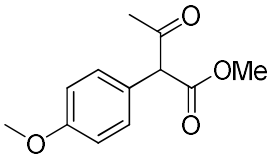
[001283] A una solución de (S)–4–(3–ciclohexenil–5–metil–7–oxo–2–fenil–4,7–dihidropirazolo[1,5–a]pirimidin–6–il)fenil 2–(ter–butoxicarbonilamino)–3–metilbutanoato (150 mg, 0,251 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

[001284] ^{1}H RMN (DMSO–d_6+TFA) δ: 11,79 (s, 1 H), 8,59 (br. s., 3 H), 7,75 – 7,82 (m, 2 H), 7,39 – 7,51 (m, 5 H), 7,23–7,29 (m, 2 H), 5,86 (br. s., 1 H), 4,29 (br. s., 1 H), 2,32 – 2,42 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,22 (br. s., 2 H), 2,07 (br. s., 2 H), 1,71 (br. s., 4 H), 1,15 (d, *J*=6,98 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J*=6,98 Hz, 3 H). LC–MS: m/z 497,1 $(M+H)^+$.

[001285] Compuesto 295

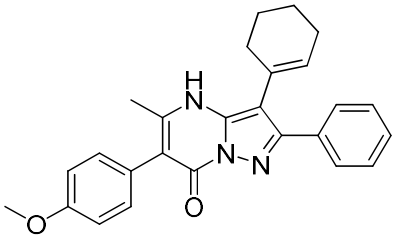


[001286] Etapa A: metil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato



[001287] A una solución de metil 2-(4-metoxifenil)acetato (900 mg, 5,0 mmol)) en THF (15 mL) se añadió lentamente LDA (2,5 mL, 2 mmol/mL en THF) a -30 °C. A continuación, cloruro de acetilo (500 mg, 6,5 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -30 °C y se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (800 mg) en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

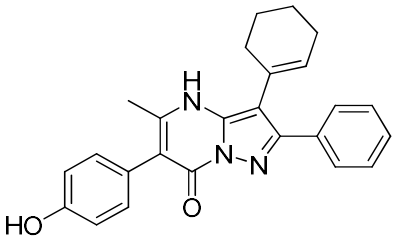
[001288] Etapa B: 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001289] La solución de 4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,84 mmol) y metil 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanoato (371,5 mg, 1,67 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, solvente se removió al vacío y NaHCO3 saturado se añadió hasta pH>7. El precipitado se filtró, se lavó con agua (6 mL) y MeOH (0,5 mL) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (260 mg) en forma de un sólido blanco.

[001290] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,62 (s, 1H), 7,72 – 7,85 (m, 2H), 7,34 – 7,55 (m, 3H), 7,19 – 7,31 (m, 2H), 6,93– 7,07 (m, 2H), 5,84 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 2,17 – 2,32 (m, 5H), 1,98 – 2,12 (m, 2H), 1,70 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 412,3 $(M+H)^+$.

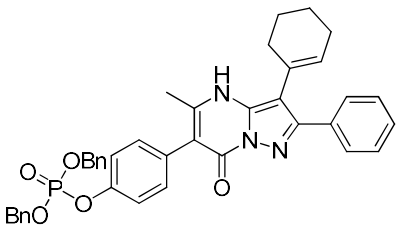
[001291] Etapa C: 3-ciclohexenil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001292] A una solución de 3-ciclohexenil-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,118 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió lentamente BBr_3 (3 mL, 1 mmol/mL en CH_2Cl_2) a 0 °C. Y luego la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con agua helada a -10 °C y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep para obtener el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido blanco.

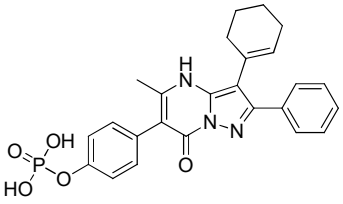
[001293] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,76 (d, J=7,02 Hz, 2 H), 7,30 - 7,52 (m, 3 H), 7,09 (m, J=7,93 Hz, 2 H), 6,82 (m, J=7,93 Hz, 2 H), 5,83 (br. s., 1 H), 2,21 (br. s., 3 H), 2,18 (br. s., 2 H), 2,03 (br. s., 2 H), 1,67 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 398,0 $(M+H)^+$.

[001294] Etapa D: dibencil 4-(3-ciclohexenil-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil fosfato



[001295] A una solución de 3-ciclohexenil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona(40 mg, 0,1 mmol) en DMF(5 mL) se añadió dibencil clorometil fosfato (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL) y Cs_2CO_3 (100 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3*20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2*20 mL) y salmuera (20 mL) y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep TLC, eluyendo con EA/DCM=2:3, para obtener el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 658,1 $(M+H)^+$.

[001296] Etapa E: Compuesto 295: 4-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil dihidrógeno-fosfato

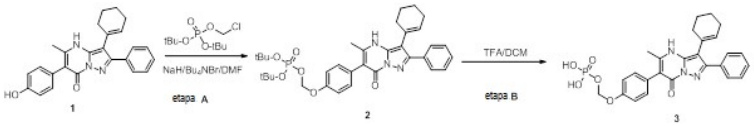


[001297] A una solución de dibencil 4-(3-ciclohexenil-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil fosfato (20 mg, 0,03 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió Pd/C (3 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo

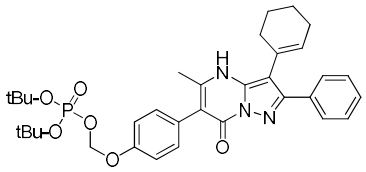
H_2 durante 10 min y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (12 mg).

[001298] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,70 (br. s., 1 H), 7,78 (d, J=7,25 Hz, 2 H), 7,42 – 7,49 (m, 2 H), 7,36 – 7,42 (m, 1 H), 7,19 (br. s., 2 H), 7,11 (d, J=8,06 Hz, 2 H), 5,82 (br. s., 1 H), 2,21 (br. s., 5 H), 2,08 (br. s., 2 H), 1,69 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 477,9 $(M+H)^+$.

[001299] Compuesto 296



Etapa A: di-ter-butil (4-(3-ciclohexenil-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)metil fosfato

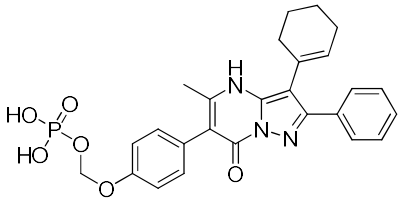


[001300] A una solución de 3-ciclohexenil-6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 240**, 300 mg, 0,75 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 75,6 mg, 1,89 mmol) y TBAB (36 mg, 0,15 mmol) a 0 °C durante 5 min. A continuación, di-ter-butil clorometil fosfato (250 mg, 1,13 mmol) en DMF (5 mL) se añadió. La mezcla se calentó

hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), se extrajo con DCM (3*20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2*20 mL) y salmuera (20 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:DCM=1:3) para obtener el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido blanco.

[001301] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,66 (s, 1 H), 7,77 (d, J=7,02 Hz, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,41 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,29 (m, J=8,54 Hz, 2 H), 7,13 (m, J=8,54 Hz, 2 H), 5,84 (br. s., 1 H), 5,67 (d, J=12,21 Hz, 2 H), 2,22 (s, 5 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,70 (br. s., 4 H), 1,41 (s, 18 H). LC-MS: m/z 620,1 $(M+H)^+$.

[001302] Etapa B: Compuesto 296: (4-(3-ciclohexenil-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)metil dihidrógeno-fosfato

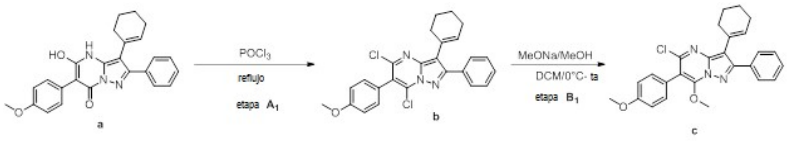


[001303] A una solución de di-ter-butil (4-(3-ciclohexenil-5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)metil fosfato (110 mg, 0,177 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura

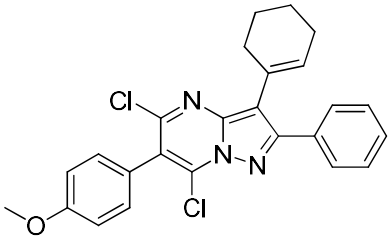
ambiente bajo N_2 durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró. La torta filtrante se lavó con éter y se secó para obtener el compuesto del título.

[001304] 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11,65 (s, 1 H), 7,73-7,83 (m, 2 H), 7,44 – 7,50 (m, 2 H), 7,38 – 7,44 (m, 1 H), 7,25 – 7,31 (m, 2 H), 7,14 (m, J=8,86 Hz, 2 H), 5,85 (br. s., 1 H), 5,62 (d, J=11,28 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,22 (br. s., 2 H), 2,06 (br. s., 2 H), 1,71 (br. s., 4 H). LC-MS: m/z 508,2 (M+H)+.

[001305] Compuesto 297



[001306] Etapa A_1: 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

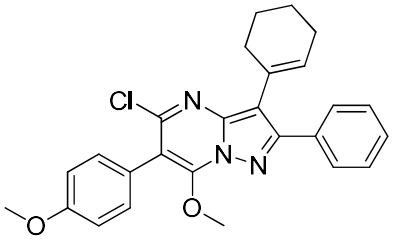


[001307] Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 279**, 47,0 g, 104 mmol) en oxicloruro de fósforo (100 mL) se agitó a

reflujo durante 16 hrs. El solvente se removió al vacío. El residuo se añadió lentamente al metanol (100 mL) enfriado a 0 °C. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron a presión reducida para dar 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (50 g) en forma de un sólido amarillo.

[001308] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,70 (d, *J*=4,57 Hz, 4 H) 2,20 (br. s., 4 H) 3,84 (s, 4 H) 5,87 (br. s., 1 H) 7,10 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H) 7,36 - 7,56 (m, 5 H) 7,82 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H). LC-MS: m/z 450,2 $(M+H)^+$.

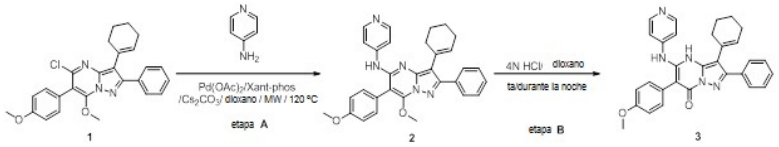
[001309] Etapa B_1: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina



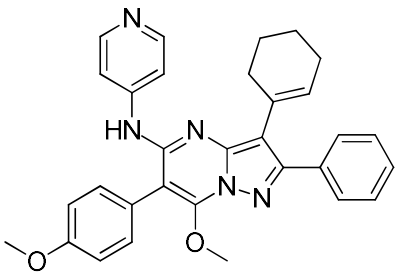
[001310] A una solución de 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (40 g, 88 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 °C se añadió metóxido de sodio (30% en metanol, 80 g) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se neutralizó por adición de agua helada (100 mL) y se extrajo con diclorometano (200 mL) tres veces. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (50 mL). Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron a presión reducida para dar 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (36 g) en forma de un sólido amarillo.

[001311] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,78 – 7,91 (m, 2H), 7,42 – 7,58 (m, 3H), 7,33– 7,42 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 – 7,14 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 1,61 – 1,77 (m, 4H). LC-MS: m/z 446,1 $(M+H)^+$.

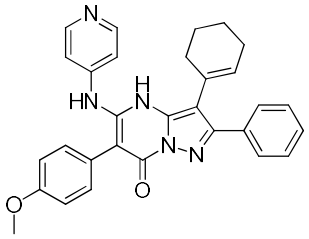


[001312] Etapa A : 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[001313] Una mezcla de 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (300 mg, 0,68 mmol), piridin-4-amina (70 mg, 0,75 mmol) y diacetato de paladio (15 mg, 0,068 mmol), Xantphos (79 mg, 0,136 mmol) y Cs_2CO_3 (443 mg, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno por irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado **2** (40 mg, 11,7% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z 504,2 $(M+H)^+$.

[001314] Etapa B: Compuesto 297: 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

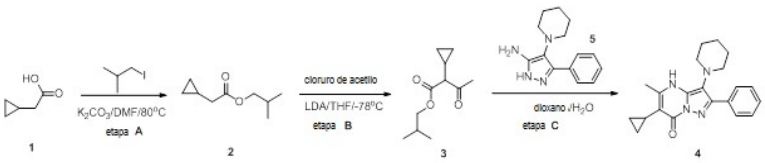


[001315] Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-N-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,0,8 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a baja temperatura (<25°C) y NaHCO3 saturado (8 mL) se añadió. El precipitado se filtró.

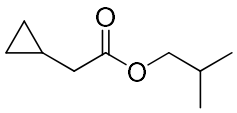
La torta filtrante se suspendió en DCM/MeOH (14 mL, 1:6), se filtró y se lavó con MeOH (2 mL) para obtener 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenil-5-(piridin-4-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001316] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,32 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 7,38 - 7,56 (m, 4H), 7,20 - 7,36 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 5,89 (br. s., 1H), 3,75 (s, 3H), 2,18 (br. s., 2H), 2,10 (br. s., 2H), 1,69 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 490,1 $(M+H)^+$.

[001317] Compuesto 298



[001318] Etapa A: isobutil 2-ciclopropilacetato

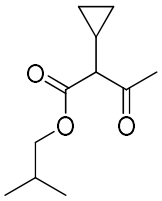


[001319] Una mezcla de ácido 2-ciclopropilacético (1 g, 10 mmol), 1-yodo-2-metilpropano (1,65 g, 12 mmol) y Cs_2CO_3 (6,5 g, 20 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía flash para obtener el etil isobutil 2-ciclopropilacetato deseado (500 mg) en forma de un aceite incoloro.

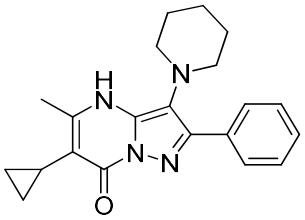
[001320] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,82 (d, *J*=6,72 Hz, 2 H), 2,23 (d, *J*=6,98 Hz, 2 H), 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 0,92-1,02 (m, 1 H), 0,89 (d, *J*=6,72 Hz, 6 H), 0,43- 0,51 (m, 2 H), 0,11 - 0,17 (m, 2 H).

[001321] Etapa B: isobutil 2-ciclopropil-3-oxobutanoato



[001322] A una solución de 2-ciclopropilacetato (500 mg, 3,2 mmol) en THF (10 mL) se añadió LDA (1,5 M en THF, 2,5 mL, 3,84 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y cloruro de acetilo (326 mg, 4,2 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener isobutil 2-ciclopropil-3-oxobutanoato deseado (380 mg) en forma de un aceite marrón.

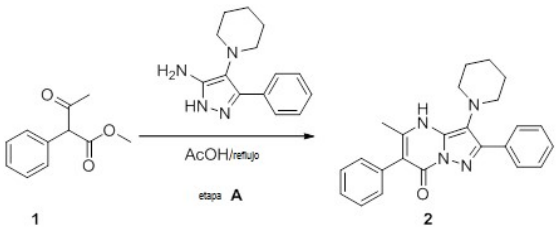
[001323] Etapa C: Compuesto 298: 6-ciclopropil-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



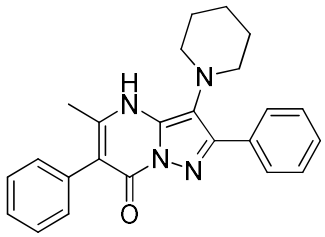
[001324] Una mezcla de 2-ciclopropil-3-oxobutanoato (327 mg, 1,65 mmol) y 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,825 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (1mL) se agitó a 115°C bajo irradiación de microondas durante 2 h. El solvente se removió a presión reducida para dar 6-ciclopropil-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001325] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,13 (br. s., 1 H), 8,10 (d, J=7,25 Hz, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,37 (d, J=7,25 Hz, 1 H), 3,00 – 3,11 (m, 4 H), 2,50(s, 3 H), 1,63 (br. s., 4 H), 1,56 (br. s., 2 H), 1,42 – 1,50 (m, 1 H), 0,80 – 0,89 (m, 2 H), 0,57 – 0,67 (m, 2 H). LC-MS: m/z 349,6 $(M+H)^+$.

[001326] Compuesto 299



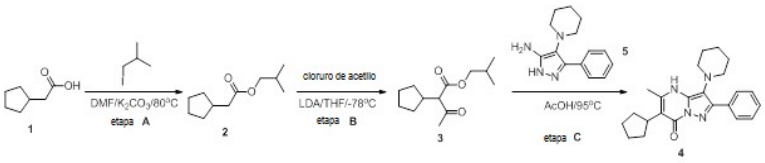
[001327] Etapa A: 5-metil-2,6-difenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



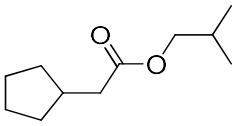
[001328] Una suspensión de 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (70 mg, 0,29 mmol) y metil 3-oxo-2-fenilbutanoato (120 mg, 0,58 mmol) en AcOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 30 min bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para ajustarse hasta pH=7 para obtener el producto deseado.

[001329] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,40 (s, 1H), 8,12 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 7,49 – 7,31 (m, 8H), 3,08 (br. s., 4H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,50 (m, 6H). LC-MS: m/z 485,2$(M+H)^+$.

[001330] Compuesto 300

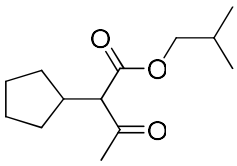


[001331] Etapa A: isobutil 2-ciclopentilacetato



[001332] Una mezcla de ácido 2-ciclopentilacético (1 g, 7,8 mmol), 1-yodo-2-metilpropano (1,7 g, 9,36 mmol) y Cs_2CO_3 (5,1 g, 15,6 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a 80 °C. durante 16 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el isobutil 2-ciclopentilacetato deseado (988 mg) en forma de un aceite incoloro.

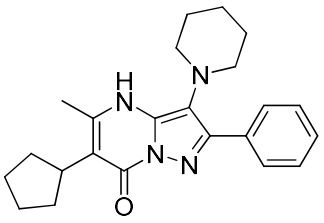
[001333] Etapa B: isobutil 2-ciclopentil-3-oxobutanoato



[001334] A una solución de 2-ciclopropilacetato (988 mg, 6,33 mmol) en THF (10 mL) se añadió LDA (1,5 M en THF, 4,6 mL, 6,96 mmol) gota a gota a −78 °C. La mezcla se agitó a

−78 °C durante 30 min y cloruro de acetilo (1,86 g, 23,72 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el isobutil 2-ciclopentil-3-oxobutanoato deseado (700 mg) en forma de un aceite incoloro.

[001335] Etapa C: Compuesto 300: 6-ciclopentil-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

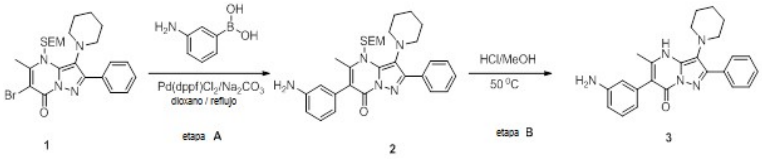


[001336] 2-ciclopentil-3-oxobutanoato (467 mg, 2,06 mmol) y 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (250 mg, 1,03 mmol) se disolvieron en AcOH (10 mL). La mezcla se calentó hasta 95°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración y se lavó con EtOAc para obtener 6-ciclopentil-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg).

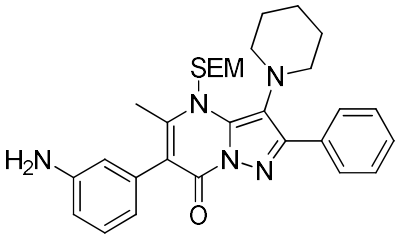
[001337] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,98 (br. s., 1 H), 8,06 - 8,17 (m, 2 H), 7,43- 7,49 (m, 2 H), 7,36 - 7,41 (m,

1 H), 3,03- 3,07 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 1,92 - 2,05 (m, 3 H),1,84 (br. s., 2 H), 1,54 - 1,74 (m, 10 H). LC-MS: m/z 377,6 $(M+H)^+$.

[001338] Compuesto 301



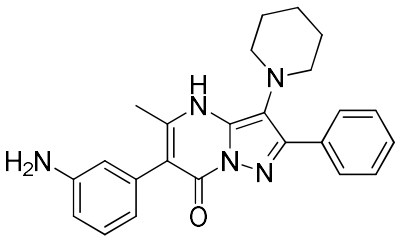
[001339] Etapa A: 6-(3-aminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001340] A una solución de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 305**, 100 mg, 0,194 mmol) y ácido (3-aminofenil)borónico (53 mg, 0,386 mmol) en dioxano/H_2O (5 mL/1 mL) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (28 mg, 0,0344 mmol) y carbonato de sodio

(42 mg, 0,396 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol: diclorometano=1/20) para obtener 5-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (35 mg, 34,3% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 530,1 $(M+H)^+$.

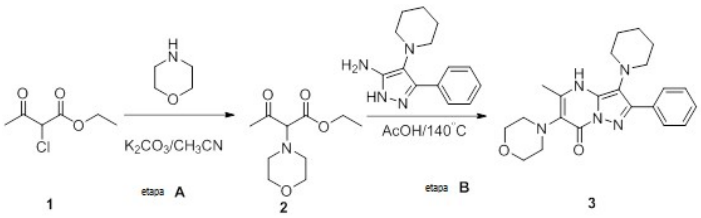
[001341] Etapa B: Compuesto 301: 6-(3-aminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



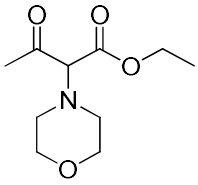
[001342] Una mezcla de 6-(3-aminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-on (35 mg, 0,1 mmol) en CF_3COOH (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener 6-(3-aminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001343] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,33 (br. s., 1H), 8,12 (d, J = 7,25 Hz, 2H), 7,44 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,66 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,41 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 5,08 (br. s., 2H), 3,09 (br. s., 4H), 2,25 (s, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,59 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 400,5 $(M+H)^+$.

[001344] Compuesto 302

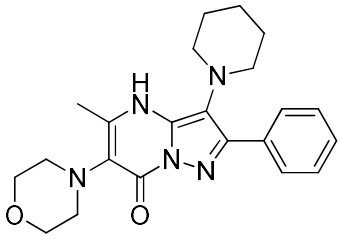


[001345] Etapa A: etil 2-morfolino-3-oxobutanoato



[001346] A la solución de morfolina (0,95g, 27 mmol) en CH_3CN (20 mL) y K_2CO_3 (3,01 g, 54 mmol) y se añadió gota a gota etil 2-cloro-3-oxobutanoato (2g, 27 mmol) durante 2 h. Después de la adición, La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA=5/1) para obtener etil 2-morfolino-3-oxobutanoato (1,5 g). LC-MS: m/z 216,3 $(M+H)^+$.

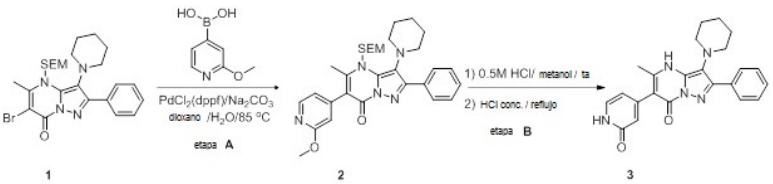
[001347] Etapa B: Compuesto 302: 5-metil-6-morfolino-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001348] Una solución de metil etil 2-morfolino-3-oxobutanoato (500 mg, 2,3 mmol), 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (565 mg, 2,3 mmol) en AcOH (20 ml) y xileno (20 mL) se calentó hasta 140 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener 5-metil-6-morfolino-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

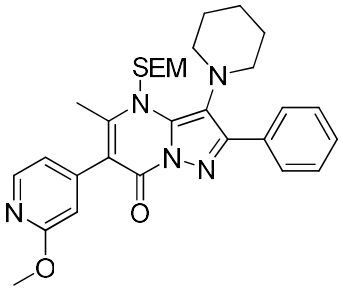
[001349] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,97 (br. s., 2 H), 7,43 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,87 (br. s., 2 H), 3,81 (br. s., 2 H), 3,74 (br. s., 2 H), 3,00 (br. s., 4 H), 2,54 (s, 5 H), 1,68 (br. s., 4 H), 1,54 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 394,3 $(M+H)^+$.

[001350] Compuesto 303



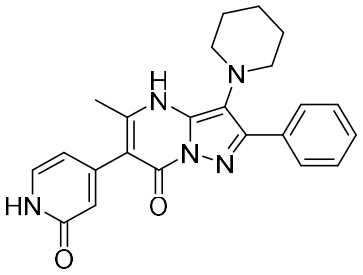
[001351] Etapa A: 6-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001352] Una suspensión de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 305**, 200 mg, 0,39 mmol) y ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico (178 mg, 1,16 mmol), $PdCl_2$(dppf) (28 mg, 0,04 mmol) y Na_2CO_3 (82 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 mL/1 mL) se agitó y se calentó hasta 85 °C durante 16 h bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con PE/EA (4/1), para obtener el producto deseado (40 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 546,3 $(M+H)^+$.

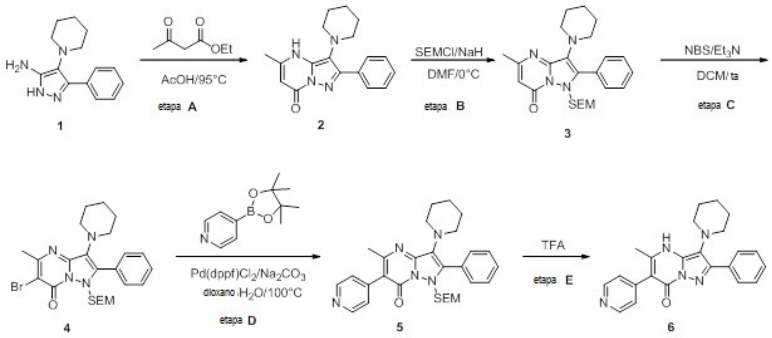
[001353] Etapa B: 5-metil-6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



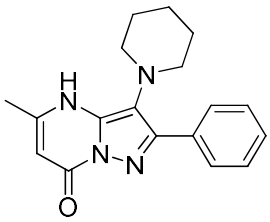
[001354] La mezcla de 6-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, 0,07 mmol) y HCl en MeOH (0,5 mol, 1 mL, 0,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla luego se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en con. ácido clorhídrico (10 mL) y se agitó a 100 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto deseado.

[001355] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,20 (br. s., 1H), 8,30 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,21 (t, J=2,0 Hz, 2H), 3,19 (br. s., 4H), 2,33 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 6H). LC-MS: m/z 402,2 $(M+H)^+$.

[001356] Compuesto 304

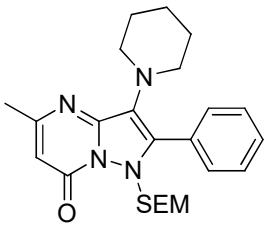


[001357] Etapa A: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



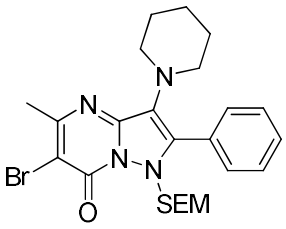
[001358] Una mezcla de etil 3-oxobutanoato (18,7 g, 0,143 mol) y 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (**sintetizado en el esquema del compuesto 305**, 17,5 g, 0,072 mol) en AcOH (100 mL) se agitó a 95°C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (15 g, 68% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 309,1 $(M+H)^+$.

[001359] Etapa B: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



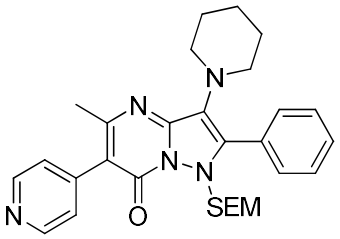
[001360] A una solución de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**sintetizado en el esquema del compuesto 305**, 6,5 g, 21,1 mmol) en DMF seca (50 mL) se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 1,7 g, 42,5 mmol) en porciones a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. A continuación, el SEM-Cl (5,3 g, 31,7 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3*200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2*300 mL) y salmuera (300 mL) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=2:1) para obtener el compuesto del título (3,8 g, 41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 439,1 $(M+H)^+$.

[001361] Etapa C: 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



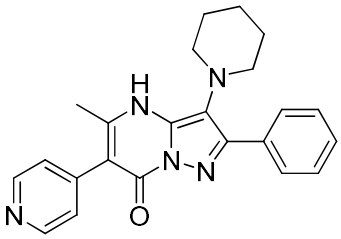
[001362] A una solución de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (3,4 g, 7,76 mmol) en DCM (30 mL) se añadieron NBS (1,3 g, 7,76 mmol) y Et_3N (0,82 g, 7,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se lavó con agua (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=2:1) para obtener el compuesto del título (3,1 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 517,2 $(M+H)^+$.

[001363] Etapa D: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



[001364] Una mezcla de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (100 mg, 0,19 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (59 mg, 0,288 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (21 mg, 0,029 mmol) y Na_2CO_3 (41 mg, 0,386 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (0,5 mL) se agitó a 100℃ durante 2 h bajo N_2. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por TLC prep para obtener 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (50 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 516,0 $(M+H)^+$.

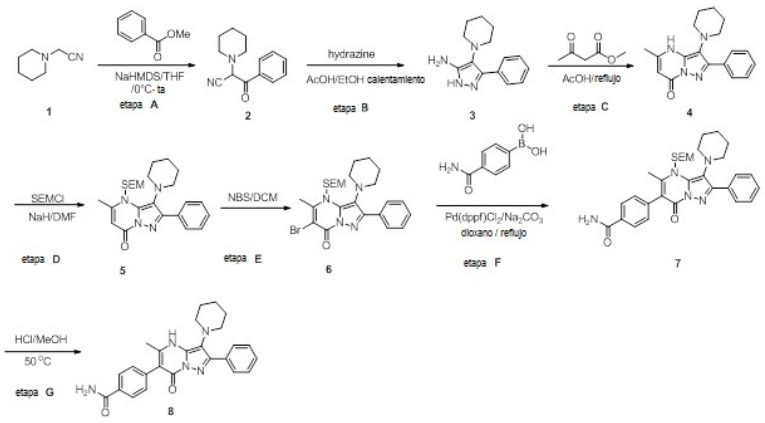
[001365] Etapa E: Compuesto 304: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



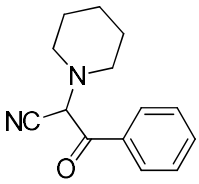
[001366] A una solución de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(piridin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (50 mg, 0,097 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se agitó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para obtener el compuesto del título.

[001367] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,50 (br. s., 2 H), 8,26 (d, J=7,25 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 2 H), 7,35 - 7,38 (m, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 3,18 (br. s., 4 H), 2,22 (s, 3 H), 1,61-1,66 (m, 4 H), 1,52-1,57 (m, 2 H). LC-MS: m/z 386,1 $(M+H)^+$.

[001368] Compuesto 305

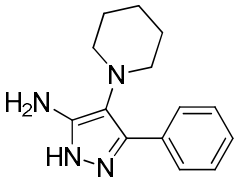


[001369] Etapa A: 3-oxo-3-fenil-2-(piperidin-1-il)propanonitrilo



[001370] A una mezcla de 2-(piperidin-1-il)acetonitrilo (7,8 g, 62 mmol) y benzoato de metilo (9,4 g, 68 mmol) en THF (200 mL) se añadió NaHMDS (2M en THF, 46 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (300 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el 3-oxo-3-fenil-2-(piperidin-1-il)propanonitrilo deseado en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 229,1 $(M+H)^+$.

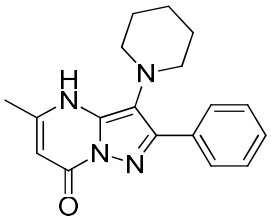
[001371] Etapa B: 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina



La mezcla de 3-oxo-3-fenil-2-(piperidin-1-il)propanonitrilo (5 g, 21,902 mmol) e hidrazina (3,3 g, 65,706 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 30 mL/6 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (50 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (50 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA=1/3) para obtener 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (2,2 g) en forma de un sólido blanco.

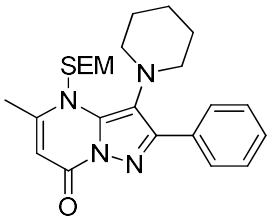
[001372] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,52 (br. s., 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (br. s., 2H), 2,88 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 1,55 (br. s., 3H), 1,46 (d, J = 4,0 Hz, 2H). LC-MS: m/z 243,2 $(M+H)^+$.

[001373] Etapa C: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001374] Una mezcla de 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-*1H*-pirazol-5-amina (8,43 g, 34,8 mmol) y metil 3-oxobutanoato (9 g, 69,2 mmol) en ácido acético (5 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró. El sólido resultante se lavó con agua y metanol frío para obtener 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (7,9 g, 74% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 309,2 $(M+H)^+$.

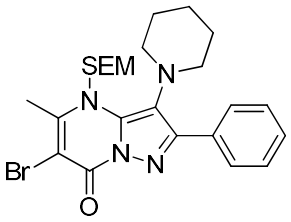
[001375] Etapa D: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001376] A una mezcla de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (5,5 g, 17,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se añadió hidruro de sodio (1,4 g, 35,8 mmol) lentamente a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. (2-

(Chlorometoxi)etil)trimetilsilano (3,6 g, 21,7 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol:diclorometano=1:20) para obtener 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2,5 g, 35% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 439,2 $(M+H)^+$.

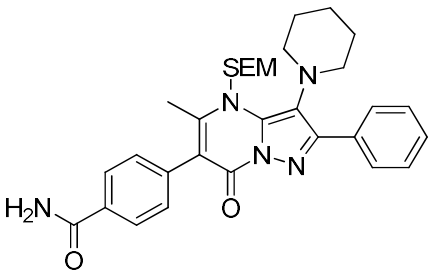
[001377] Etapa E: 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001378] A una mezcla de 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1,2 g, 2,74 mmol) y trietilamina (0,32 g, 3,16 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida (0,58 g, 3,47 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol:diclorometano=1:20) para obtener 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1,3 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 519,2, 517,2 $(M+H)^+$.

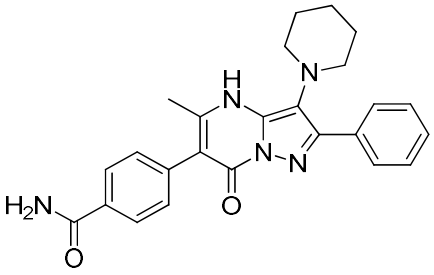
[001379] Etapa F: 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzamida



[001380] A una solución de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,194 mmol) y (4-carbamoilfenil)borónico (48,3 mg, 0,293 mmol) en dioxano/H_2O (5 mL/1 mL) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (28 mg, 0,0344 mmol) y carbonato de sodio (42 mg, 0,396 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al

vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol: diclorometano=1/20) para obtener 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzamida (60 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 558,3 $(M+H)^+$.

[001381] Etapa G: Compuesto 305: 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzamida

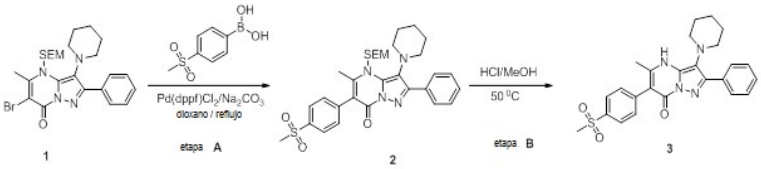


[001382] Una mezcla de 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzamida (60 mg, 0,11 mmol) en CF_3COOH (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para remover el solvente. El residuo resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado para obtener 6-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

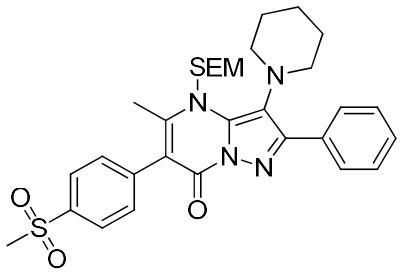
[001383] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,96 - 8,06 (m, J = 8,06 Hz, 2H), 7,68 (br. s., 2H), 7,59 (br. s., 3H), 7,46 - 7,54 (m,

J = 7,79 Hz, 2H), 3,55 (br. s., 4H), 2,42 (s, 3H), 1,94 - 2,10 (m, 4H), 1,59 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 428,3 $(M+H)^+$.

[001384] Compuesto 306



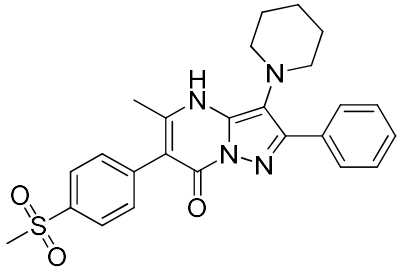
[001385] Etapa A: 5-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001386] A una solución de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 305**, 100 mg, 0,194 mmol) y ácido (4-(metilsulfonil)fenil)borónico (78 mg, 0,386 mmol) en dioxano/H_2O (5 mL/1 mL) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (28 mg, 0,0344 mmol) y carbonato de sodio (42 mg, 0,396 mmol). La mezcla de reacción se

calentó luego a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol: diclorometano=1/20) para obtener 5-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (60 mg, 52,6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 593,3 $(M+H)^+$.

[001387] Etapa B: Compuesto 306: 5-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

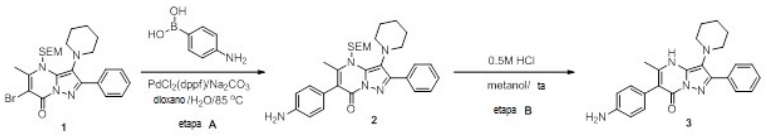


[001388] Una mezcla de 5-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (60 mg, 0,1 mmol) en CF_3COOH (2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para remover solvente. El residuo resultante se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado para obtener 5-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-

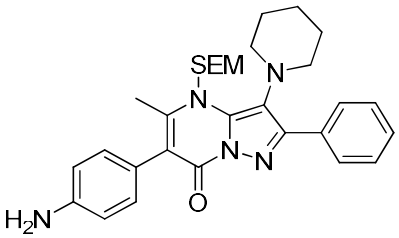
2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001389] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,05 (d, J = 7,52 Hz, 2H), 7,44 - 7,69 (m, 7H), 3,70 (br. s., 2H), 3,33 (d, J = 8,33 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,58 (d, J = 12,09 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73- 1,97 (m, 3H). LC-MS: m/z 463,2 $(M+H)^+$.

[001390] Compuesto 307



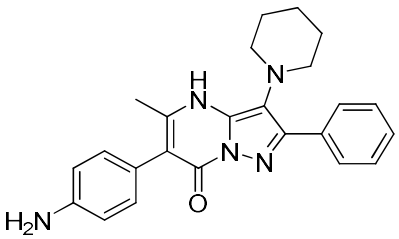
[001391] Etapa A: 6-(4-aminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001392] Una suspensión de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 305**, 100 mg, 0,19 mmol), sal clorhídrica de ácido 4-aminofenilborónico (60 mg, 0,58 mmol), $PdCl_2$(dppf) (8,4 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3

(55 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 mL/1 mL) se agitó y se calentó hasta 85 °C durante 16 h bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con PE/EA (4/1), para dar el producto deseado (30 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 530,3 $(M+H)^+$.

[001393] Etapa B: 6-(4-aminofenil)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

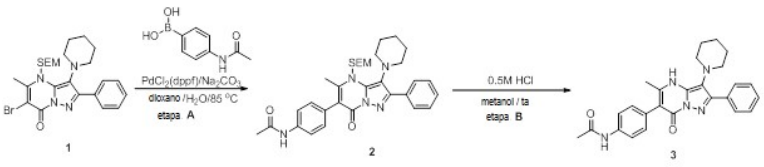


[001394] La mezcla de ter-butil 4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (40 mg, 0,07 mmol) y HCl en MeOH (0,5 mol, 10 mL, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para obtener el producto deseado.

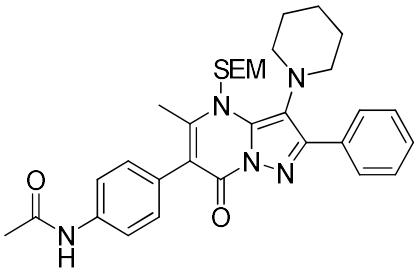
[001395] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,27 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,47 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J=8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,12

(s, 2H), 3,08 (d, *J*=4,2 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 6H). LC-MS: m/z 400,2 $(M+H)^+$.

[001396] Compuesto 308



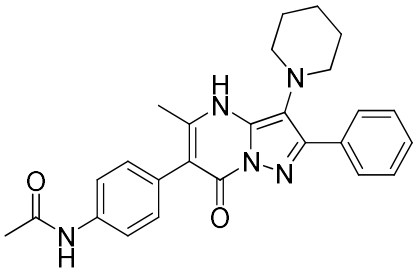
[001397] Etapa A: N-(4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida



[001398] Una suspensión de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 305**, 100 mg, 0,19 mmol) y ácido 4-acetamidofenilborónico (100 mg, 0,58 mmol), $PdCl_2$(dppf) (8,4 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (55 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 mL/1 mL) se agitó y se calentó hasta 85 °C durante 16 h bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío El residuo se purificó

por cromatografía flash en columna, eluyendo con PE/EA (4/1), para dar el producto deseado (20 mg, 18% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 572,3 $(M+H)^+$.

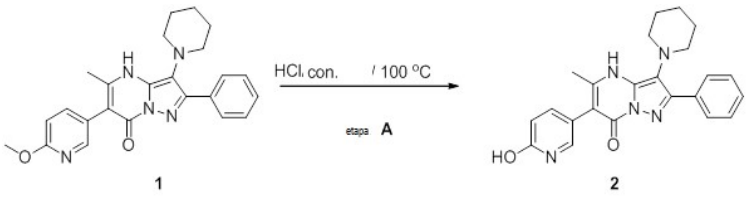
[001399] Etapa B: N-(4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida



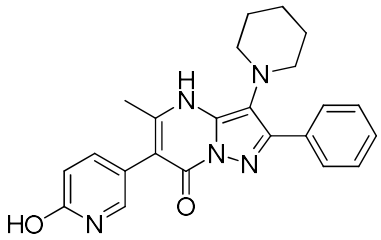
[001400] La mezcla de N-(4-(5-metil-7-oxo-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (20 mg, 0,03 mmol) y HCl en MeOH (0,5 mol, 10 mL, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para obtener el producto deseado.

[001401] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,35 (br. s., 1H), 10,02 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,08 (d, J=4,8 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,67-1,50 (m, 6H). LC-MS: m/z 442,3 $(M+H)^+$.

[001402] Compuesto 309



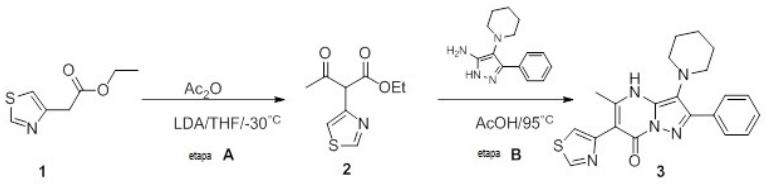
[001403] Etapa A: 6-(6-hidroxipiridin-3-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



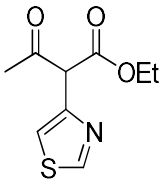
[001404] La mezcla de 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 358**, 40 mg, 0,10 mmol) en con. ácido clorhídrico (10 mL) se agitó a 100 °C durante 48 h para obtener el producto deseado.

[001405] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,29 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 3H), 7,26 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,30 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,19 (br. s., 4H), 2,12 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 6H). LC-MS: m/z 402,3 $(M+H)^+$.

[001406] Compuesto 310

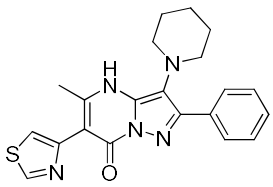


[001407] Etapa A: etil 3-oxo-2-(tiazol-4-il)butanoato



[001408] A una solución de etil 2-(tiazol-4-il)acetato (500 mg, 2,92 mmol) en THF (10 mL) se añadió LDA (1,5 M en THF, 2,3 mL, 3,5 mmol) gota a gota a -30 ~ -35°C. La mezcla se agitó a -30 ~ -35°C durante 30 min y anhídrido acético (360 mg, 3,5 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla se vertió en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (3*10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el etil 3-oxo-2-(tiazol-4-il)butanoato deseado en forma de un aceite marrón (500 mg, 80% de rendimiento).

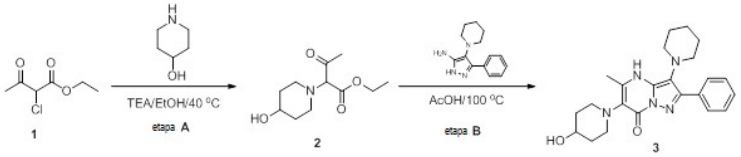
[001409] Etapa B: Compuesto 310: 5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-6-(tiazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



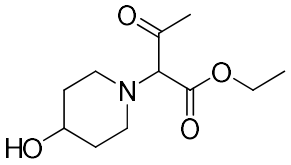
[001410] Una mezcla de 3-oxo-2-(tiazol-4-il)butanoato (200 mg, 0,94 mmol) y 3-fenil-4-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-5-amina (227 mg, 0,94 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 95°C durante 2 h para dar el compuesto del título.

[001411] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,52 (br. s., 1 H), 9,17 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=6,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=1,88 Hz, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 3,08-3,11 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,67 (br. s., 4 H), 1,56-1,61 (m, 2 H). LC-MS: m/z 392,3 $(M+H)^+$.

[001412] Compuesto 311

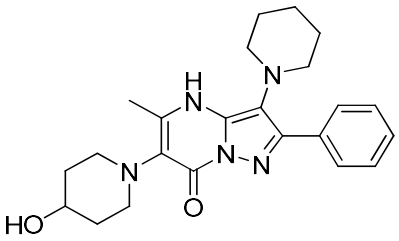


[001413] Etapa A: etil 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxobutanoato



[001414] A una solución de piperidin-4-ol (200 mg, 2,0 mmol) y TEA (0,3 mL, 2,4 mmoL) en EtOH (10 mL) se añadió etil 2-cloro-3-oxobutanoato (442 mg, 2,4 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con PE/EA (4/1), para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (120 mg, 26% de rendimiento). LC-MS: m/z 230,2 $(M+H)^+$.

[001415] Etapa B: 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

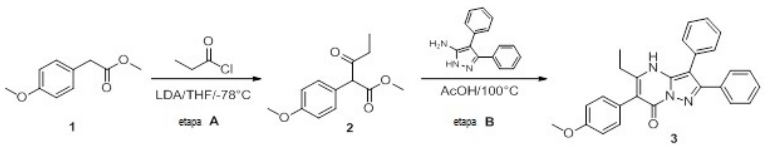


[001416] La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (116 mg, 0,66 mmol) y etil 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxobutanoato (120 mg, 0,66 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de la remoción de AcOH, 10% de $NaHCO_3$ se añadió para obtener el producto deseado.

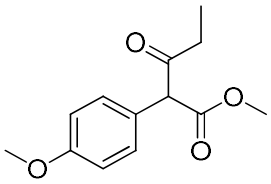
[001417] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,16 (br. s., 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,2

Hz, 1H), 3,42–3,17 (m, 3H), 3,03 (br. s., 4H), 2,68 (br. s., 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82–1,79 (m, 2H), 1,64–1,56 (m, 6 H), 1,21 (br. s., 2H). LC–MS: m/z 408,6 $(M+H)^+$.

[001418] Compuesto 312



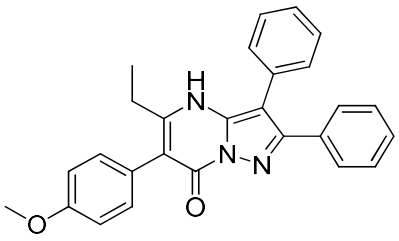
[001419] Etapa A: metil 2–(4–metoxifenil)–3–oxopentanoato



[001420] A una solución de metil 2–(4–metoxifenil)–3–oxopentanoato (2,0 g, 11,10 mmol.) en THF (20 mL) se añadió LDA (2,0 M en THF, 6,6 mL, 13,32 mmol) gota a gota a –78°C. La mezcla se agitó a –78°C durante 30 min y cloruro de propionilo (1,1 mL, 13,32 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl acuoso saturado y se extrajo con EA (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (4,0 g, crudo) que se usó directamente en la

siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 237,2 $(M+H)^+$.

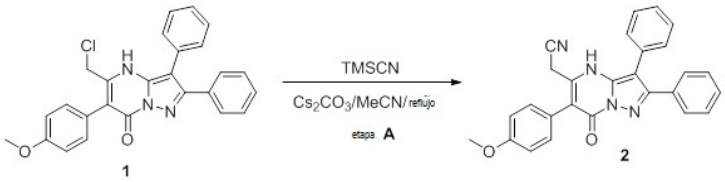
[001421] Etapa B: 5-etil-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



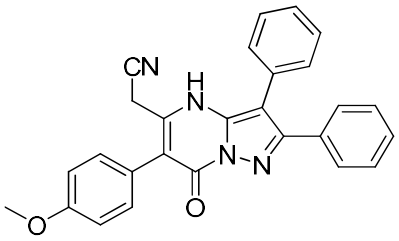
[001422] La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (1,3 g, 4,25 mmol) y metil 2-(4-metoxifenil)-3-oxopentanoato (1,3 eq.) en AcOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de la remoción de AcOH, 10% de $NaHCO_3$ se añadió para obtener el producto deseado.

[001423] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,84 (br. s., 1H), 7,46-7,33 (m, 10H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 7,2 Hz, 7,2 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 422,7 $(M+H)^+$.

[001424] Compuesto 313



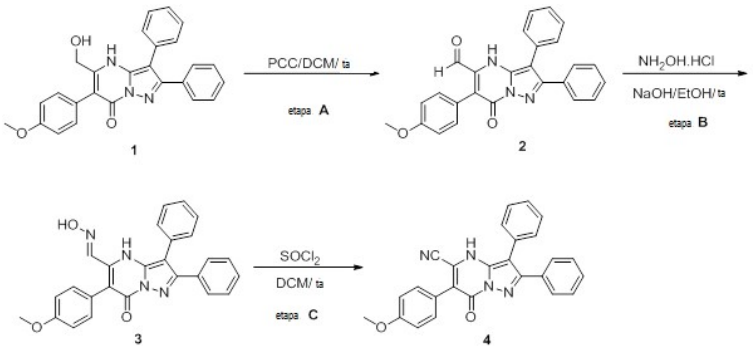
[001425] Etapa A: 2-(6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetonitrilo



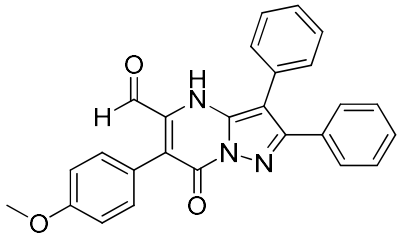
[001426] La solución de 5-(clorometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 340**, 230 mg, 0,52 mmol), TMSCN (77,4 mg, 0,78 mmol) y Cs_2CO_3 (338,8 mg, 1,04 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a reflujo durante 8 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido marrón.

[001427] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,55 (m, 4H), 7,37 (dd, J=6,0 Hz, 7,2 Hz, 3H), 7,27-7,20 (m, 4H), 7,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=2,0 Hz, 2,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 2H). LC-MS: m/z 433,8 $(M+H)^+$.

[001428] Compuesto 314

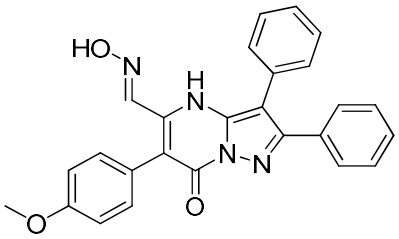


[001429] Etapa A: 6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído



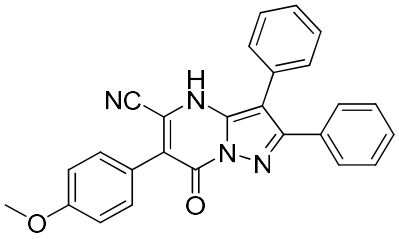
[001430] Una mezcla de 5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (900 mg, 2,12 mmol) y PCC (**sintetizado en el esquema del compuesto 338,** 688 mg, 3,18 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con DCM y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (900 mg, 100%). LC-MS: m/z 422,2 $(M+H)^+$.

[001431] Etapa B: (E)-6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído oxima



[001432] La solución de 6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído (1,0 g, 2,37 mmol), hidroxilamina clorhidrato (1,8 g, 26,1 mmol) e hidróxido de sodio (104 mg, 2,61 mmol) en EtOH/H_2O (90 ml/10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con DCM/MeOH (30/1), para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (330 mg, 32% de rendimiento). LC-MS: m/z 437,2 $(M+H)^+$.

[001433] Etapa C: 6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonitrilo

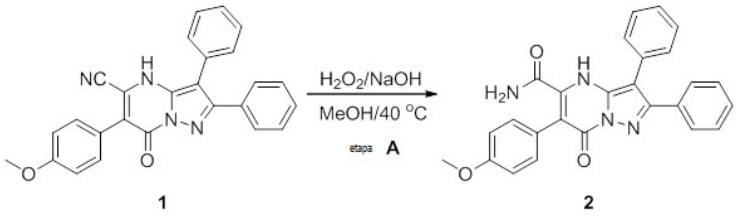


[001434] La solución de (E)-6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído oxima (150 mg, 0,34 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,2 mL, 3,44 mmol) gota a gota a temperatura

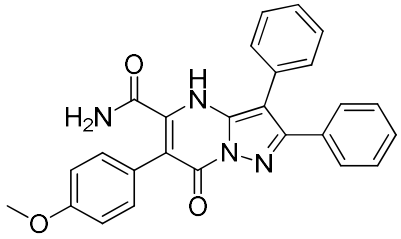
ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO3 saturado y se extrajo con DCM (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró para obtener el producto deseado.

[001435] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,51-7,01 (m, 12H), 7,7,01-6,99 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (s, 1H). LC-MS: m/z 418,9 $(M+H)^+$.

[001436] Compuesto 315



[001437] Etapa A: 6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida

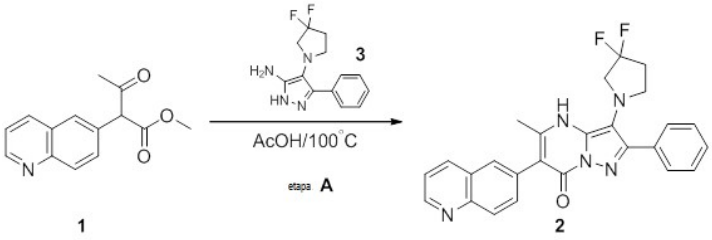


[001438] Una solución de 6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonitrilo (**Compuesto 314**, 40 mg, 0,10 mmol) en MeOH (10 ml) se añadieron peróxido de hidrógeno (30%, 32,5 mg, 0,96 mmol) e hidróxido de sodio (1N, 38,4 mg, 0,96 mmol). La mezcla

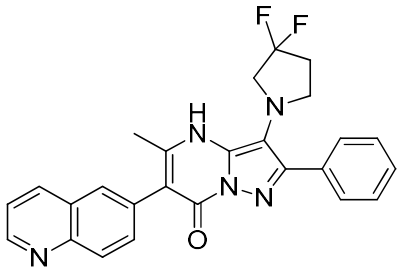
resultante se agitó a 40 °C durante 1 h. El sulfito de sodio saturado se añadió para obtener el producto deseado.

[001439] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,55-7,46 (m, 4H), 7,34-7,02 (m, 8H), 6,86-,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H). LC-MS: m/z 436,9 $(M+H)^+$.

[001440] Compuesto 316



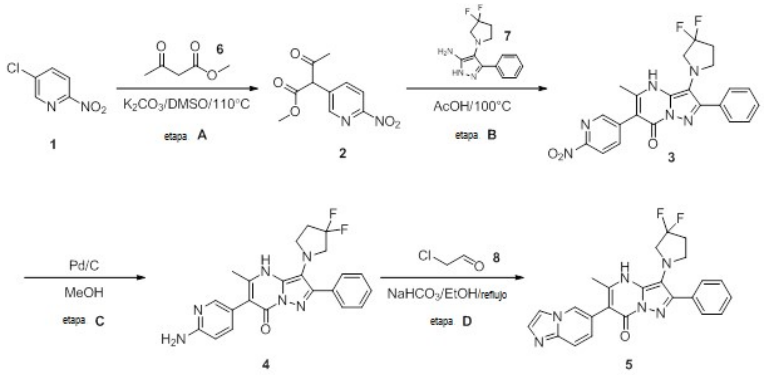
[001441] Etapa A: 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



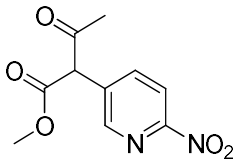
[001442] La mezcla de metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (184 mg, 0,76 mmol) y 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,76 mmol, **sintetizada en el esquema del compuesto 272**) en AcOH (50 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h para obtener el compuesto del título **2**.

[001443] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,99 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,29 – 8,44 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,52 (m, 3H), 3,62 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 – 2,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H). LC-MS: m/z 458,0 $(M+H)^+$.

[001444] Compuesto 317



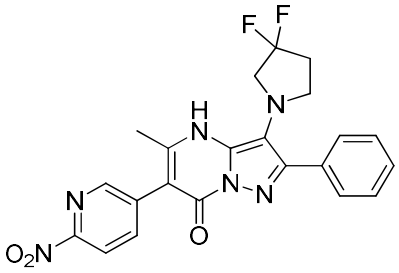
[001445] Etapa A: metil 2-(6-nitropiridin-3-il)-3-oxobutanoato



[001446] A una solución de 5-cloro-2-nitropiridina (3,2 g, 20 mmol) en DMSO (20 mL) se añadieron metil 3-oxobutanoato (3,5 g, 30 mmol) y K_2CO_3 (5,5 g, 40 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta

temperatura ambiente y se vertió en H_2O (60 mL) y se extrajo con EA (3*50 mL). El extrajo se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título **2** en forma de un sólido amarillo (470 mg, 10% de rendimiento). LC-MS: m/z 239,0 $(M+H)^+$.

[001447] Etapa B: 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-6-(6-nitropiridin-3-il)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

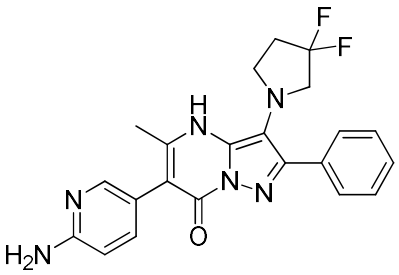


[001448] La mezcla de **intermediario 2** (470 mg, 2,0 mmol) y 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (521 mg, 2,0 mmol, **sintetizada en el esquema del compuesto 272**) en AcOH (8 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se neutralizó con solución saturada de NaHCO3 hasta pH = 7. El precipitado se filtró y se lavó con EA (3*2 mL) para obtener el compuesto del título **3** en forma de un sólido amarillo (400 mg, 45% de rendimiento).

[001449] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,17 (s, 1H), 8,63- 8,73 (m, 1H), 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz,

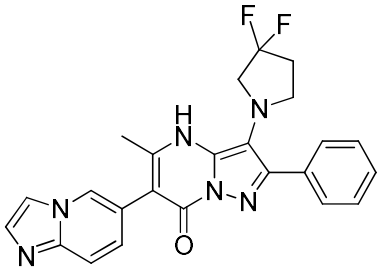
1H), 7,98 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,55 (m, 3H), 3,61 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44–2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). LC–MS: m/z 452,9 $(M+H)^+$.

[001450] Etapa C: 6-(6-aminopiridin-3-il)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001451] A una solución de **intermediario 3** (390 mg, 0,09 mmol) en MeOH (8 mL) se añadió Pd/C (10 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (DCM/MeOH 20:1) para obtener el compuesto del título **4** en forma de un sólido amarillo (270 mg, 74% de rendimiento). LC–MS: m/z 422,9 $(M+H)^+$.

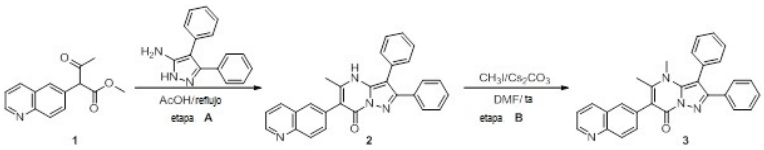
[001452] Etapa D: 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



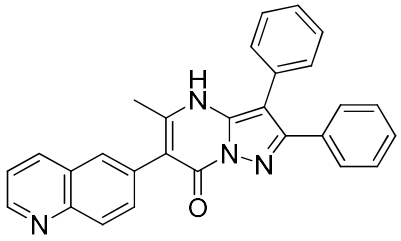
[001453] A una solución de **intermediario 4** (270 mg, 0,6 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió 2-cloroacetaldehído (40% en agua, 0,3 mL) y $NaHCO_3$ (161 mg, 1,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (10 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **5**.

[001454] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,38 (br. s., 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,96 – 8,01 (m, 2H), 7,90 – 7,95 (m, 1H), 7,44 – 7,52 (m, 3H), 3,64 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47 – 2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). LC-MS: m/z 446,9 $(M+H)^+$.

[001455] Compuesto 318

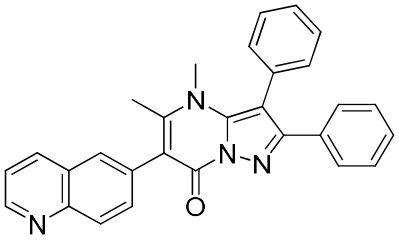


[001456] Etapa A: 5-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001457] Una suspensión de metil 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 0,8 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (200 mg, 0,85 mmol) en AcOH (2 ml) se calentó a reflujo durante 30 min bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para ajustarse hasta pH=7. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (50 mg, 62% de rendimiento). LC-MS: m/z 429,2 $(M+H)^+$

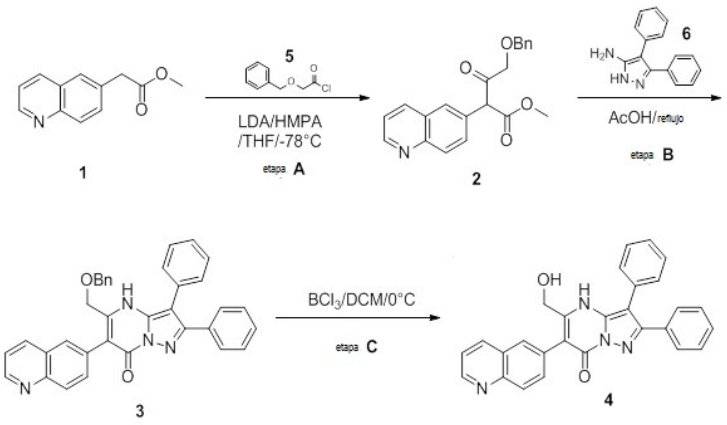
[001458] Etapa B: 4,5-dimetil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



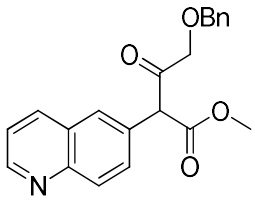
[001459] A una solución de 5-metil-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (34 mg, 0,08 mmol) y Cs_2CO_3 (26 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió MeI (22 mg, 0,16 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con DCM (3*30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado.

[001460] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,95 (dd, *J* = 1,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 4,4 Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 5H), 7,39 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LC-MS: m/z 443,3 $(M+H)^+$.

[001461] Compuesto 319



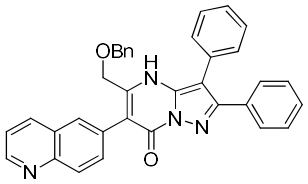
[001462] Etapa A: metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato



[001463] A una solución de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (10 g, 49,7 mmol) en THF (300 mL) se añadió gota a gota LDA (1,5 M en THF, 39,8 mL, 59,7 mmol) a -30 ~ -35 °C. La mezcla se agitó a -30 ~ -35 °C durante 30 min y cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (9,15 g, 49,7 mol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl saturado y se extrajo con EA (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el metil 4-(benciloxi)-3-

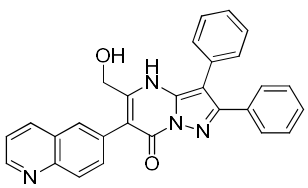
oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato deseado en forma de un aceite marrón (13,6 g, 80% de rendimiento). LC-MS: m/z 350,2 $(M+H)^+$.

[001464] Etapa B: 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001465] Una mezcla de metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (8,6 g, 0,024 mol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (5,64 g, 0,024 mol) se disolvió en AcOH (300 ml). La mezcla se calentó hasta 95 °C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para obtener 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (10 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 535,2 $(M+H)^+$.

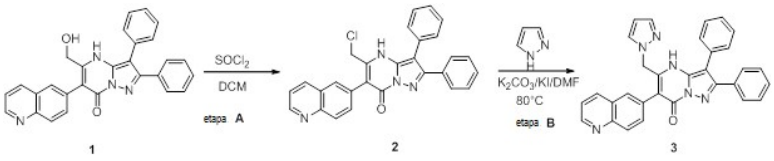
[001466] Etapa C : Compuesto 319: 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



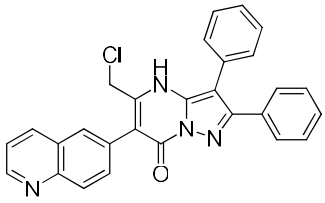
[001467] A una solución de 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (10 g, 18,7 mmol) en DCM (100 ml) se añadió BCl_3 (25 ml, 25 mmol, 1,0 M en DCM) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas. La reacción se neutralizó con MeOH y se concentró. El residuo se agitó con hidrógeno-carbonato de sodio solución y acetato de etilo durante 30 min para obtener 5-(hidroximatil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001468] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,65 (br. s., 1H), 8,96 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,87 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,03, 8,06 Hz, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 9H), 5,64 (br. s., 1H), 4,36 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 445,8 $(M+H)^+$.

[001469] Compuesto 320

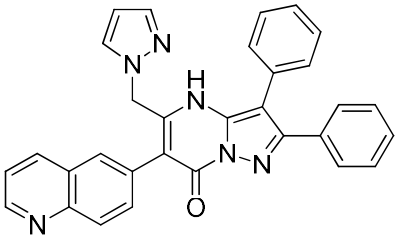


[001470] Etapa A: 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001471] A una suspensión de 5-(hidroximatil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 319**, 500 mg, 1,126 mmol) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota $SOCl_2$ (670 mg, 5,631 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM:MeOH=20:1) para obtener 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (300 mg). LC-MS: m/z 463,1 $(M+H)^+$.

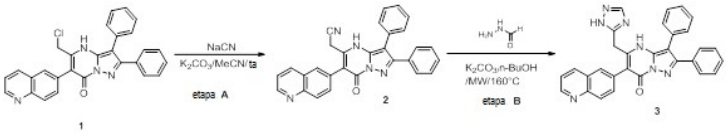
[001472] Etapa B: Compuesto 320: 5-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



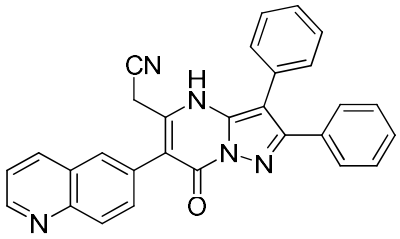
[001473] A una solución de 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron 1H-pirazol (30 mg, 0,433 mmol), K_2CO_3 (60 mg. 0,433 mmol) y KI (5 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h para obtener 5-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001474] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,45 (br. s., 1H), 8,93 (d, J = 2,96 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,75 (br. s., 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,56 (dd, J = 4,03, 8,33 Hz, 1H), 7,26 - 7,52 (m, 10H), 6,15 (s, 1H), 5,22 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 494,8 $(M+H)^+$.

[001475] Compuesto 321



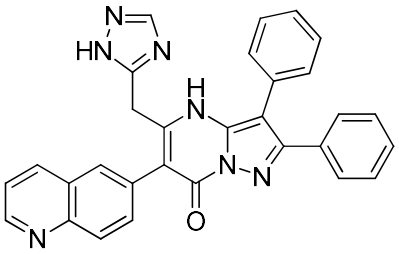
[001476] Etapa A: 2-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetonitrilo



[001477] A una solución de 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**sintetizada en el esquema del compuesto 320**, 1 g, 22 mmol) en CH_3CN (10 mL) se añadieron K_2CO_3 (600 mg. 4,33 mmol) y NaCN (100 mg, 22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó por

cromatografía en gel de sílice (metanol:diclorometano= 1:10) para obtener 2-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetonitrilo (600 mg, 61% de rendimiento). LC-MS: m/z 454,2 $(M+H)^+$.

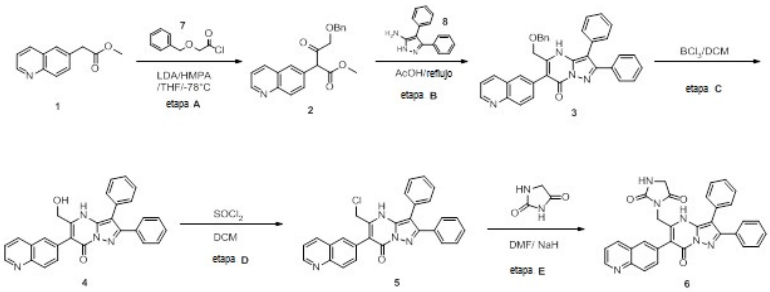
[001478] Etapa B: Compuesto 321: 5-((1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



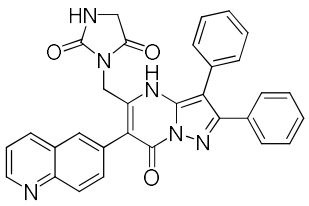
[001479] A una solución de 2-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetonitrilo (170 mg, 0,375 mmol) en butan-1-ol (10 mL) se añadieron K_2CO_3 (60 mg. 0,433 mmol) y formohidrazida (225 mg, 3,75 mmol). La mezcla se agitó a 160 °C bajo irradiación de microondas durante 2 h para obtener 5-((1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001480] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,20 (br. s., 1H), 9,03 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 2H), 7,95 - 8,10 (m, 2H), 7,56 (br. s., 3H), 7,25 - 7,51 (m, 9H), 4,17 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 495,8 $(M+H)^+$.

[001481] Compuesto 322



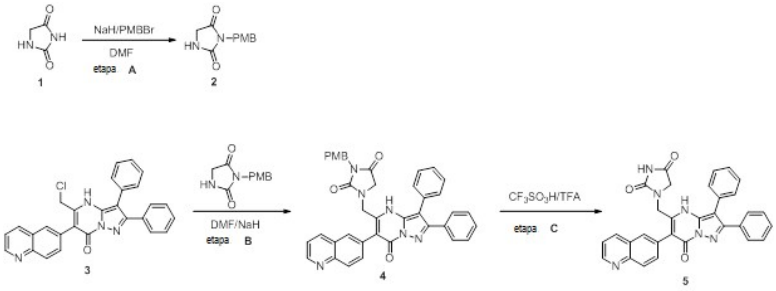
[001482] Etapa E: Compuesto 322: 3-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona



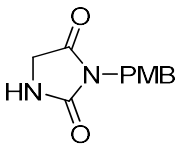
[001483] A una mezcla de hidantoína (324 mg, 3,24 mmol) en DMF (6 mL) se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 143 mg, 3,56 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, la 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (150 mg, 0,324 mmol, **sintetizada en el esquema del compuesto 278**) se añadió en la mezcla. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con salmuera y se mezcló con EA para obtener el compuesto del título.

[001484] ^{1}H RMN (400 MHz, TFA) δ: 9,37 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 9,29 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H), 8,61 (br. s., 2 H), 8,20 - 8,42 (m, 2 H), 7,47 - 7,66 (m, 7 H), 7,13-7,35 (m, 3 H), 5,00 (br. s., 1 H), 4,35 (br. s., 1 H), 3,22 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 527,0 $(M+H)^{+}$.

[001485] Compuesto 323



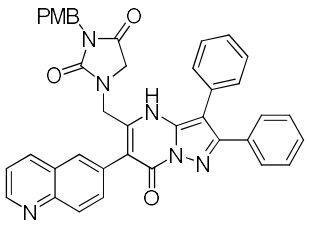
[001486] Etapa A: 3-(4-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona



[001487] A una solución de imidazolidin-2,4-diona (500 mg, 5 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 240 mg, 6 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. A continuación, PMBBr (1,0 g, 5 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con salmuera (30 mL). La suspensión se filtró. La torta filtrante se lavó con salmuera y EA y luego se secó al vacío para obtener

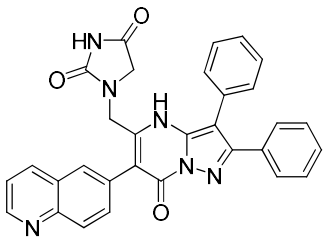
el compuesto del título (430 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 221,1 $(M+H)^+$.

[001488] Etapa B: 3-(4-metoxibencil)-1-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona



[001489] A una mezcla de hidantoína (124 mg, 0,562 mmol) en DMF (6 mL) se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 27 mg, 0,674 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, la 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg, 0,281 mmol, **sintetizada en el esquema del compuesto 278**) se añadió en la mezcla. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con salmuera y luego se mezcló con EA. La mezcla se filtró. La torta filtrante se purificó por prep HPLC para obtener el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 647,0 $(M+H)^+$.

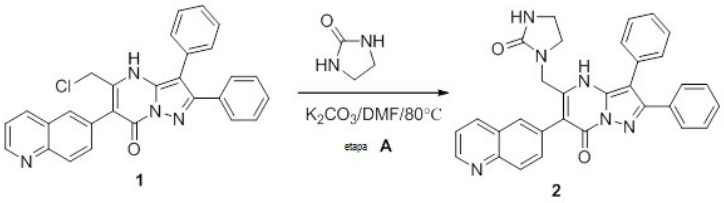
[001490] Etapa C: Compuesto 323: 1-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona



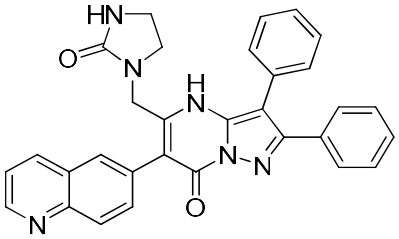
[001491] Una mezcla de 3-(4-metoxibencil)-1-((7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)imidazolidin-2,4-diona y CF_3SO_3H (0,5 mL) en TFA (2 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO3 acuoso hasta pH=7-8 para obtener el compuesto del título.

[001492] ^{1}H RMN (400 MHz, TFA) δ: 9,34 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 9,25 (d, *J*=5,10 Hz, 1 H), 8,49 - 8,64 (m, 2 H), 8,34 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 8,24 (dd, *J*=8,06, 5,64 Hz, 1 H), 7,55 - 7,71 (m, 6 H), 7,46 - 7,53 (m, 2 H), 7,43 (d, *J*=6,72 Hz, 2 H), 4,88 (br. s., 2 H), 4,27 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 527,0 $(M+H)^+$.

[001493] Compuesto 324



[001494] Etapa A: Compuesto 324: 5-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

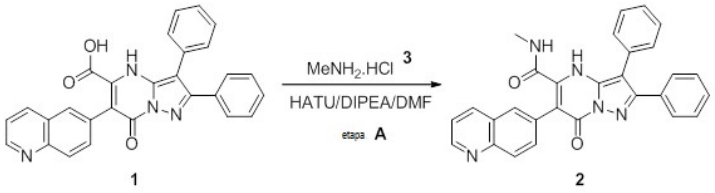


[001495] Una mezcla de 5-(clorometil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (100 mg, 0,216 mmol, **sintetizada en el esquema del compuesto 278**), imidazolidin-2-ona (93 mg, 1,08 mmol) y K_2CO_3 (136 mg, 0,259 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera y luego se mezcló con EA para obtener el compuesto del título.

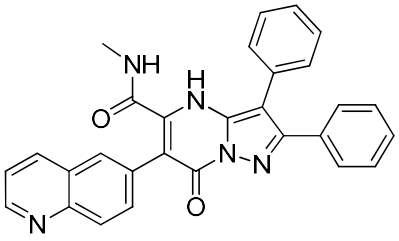
[001496] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,88 (br. s., 1 H), 8,36 (d, J=7,52 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=8,06 Hz, 1 H), 7,89 (br. s., 1 H), 7,78 (d, J=8,33 Hz, 1 H), 6,95 - 7,68 (m, 11

H), 6,19 (br. s., 1 H), 4,09 – 4,33 (m, 2 H), 3,58 (br. s., 2 H), 3,21 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 513,0 $(M+H)^+$.

[001497] Compuesto 325



[001498] Etapa A: 3-(3-hidroxiciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

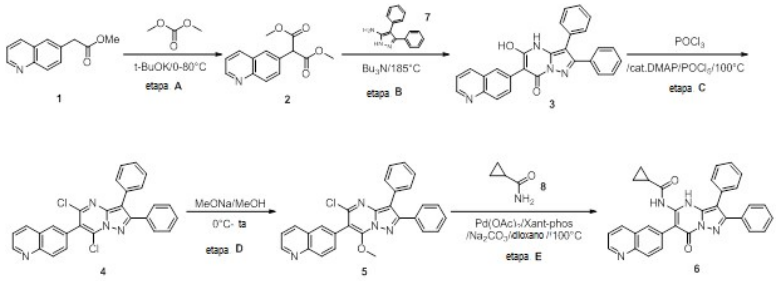


[001499] A una solución de ácido 7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**sintetizada en el esquema del compuesto 329**, 100 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron metanamina clorhidrato (16 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (91 mg, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (65 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3*15 mL). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre

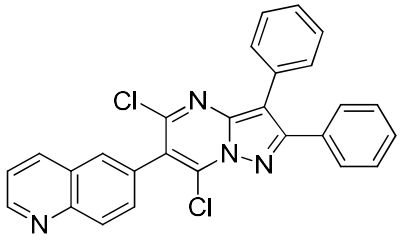
Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título **2**.

[001500] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 13,00 (br. s., 1H), 8,92 - 9,12 (m, 1H), 8,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 5H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 2,44 (d, J = 4,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 472,2 $(M+H)^+$.

[001501] Compuesto 326



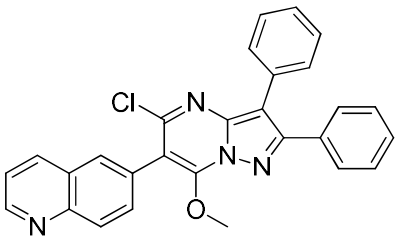
[001502] Etapa C: 6-(5,7-dicloro-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina



[001503] La solución de 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7(4H,6H)-diona (18 g, 42 mmol, Compuesto 275), DMAP (1 g) y PCl_5 (80 mg) en $POCl_3$

(180 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío. El residuo se enfrió hasta 0 °C. MeOH (60 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se diluyó con DCM (450 ml), se lavó con NaHCO3 saturado (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener producto crudo de 6-(5,7-dicloro-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (13 g) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 467,1 $(M+H)^+$.

[001504] Etapa D: 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina

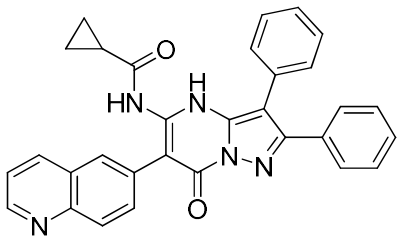


[001505] A una solución de 6-(5,7-dicloro-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (13,0 g, crudo, 27,8 mmol) en DCM/MeOH (200 mL, 1:1) enfriado a 0 °C se añadió metóxido de sodio (14,9 mL, 5,0 M en metanol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. NH4Cl saturado (150 mL) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con DCM (500 mL), se lavó con salmuera (150 mL), se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna flash (DCM/MeOH= 40:1) para obtener 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (9,0 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

[001506] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,01 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,45 – 8,52 (m, 1H), 8,13– 8,21 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,68 (m, 3H), 7,42 – 7,48 (m, 7H), 7,34 – 7,41 (m, 1H), 4,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 463,1 $(M+H)^+$.

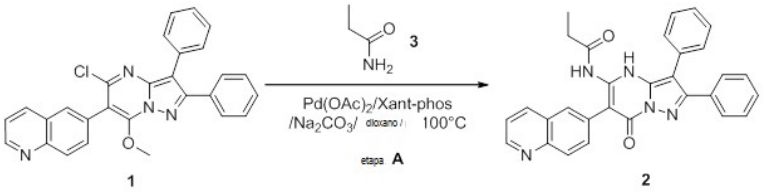
[001507] Etapa E: N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)ciclopropancarboxamida



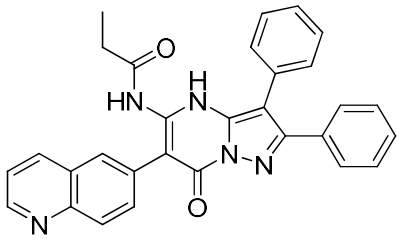
[001508] Una mezcla de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (100 mg, 0,216 mmol), ciclopropancarboxamida (55,2 mg, 0,65 mmol), acetato de paladio (II) (9,7 mg, 0,04 mmol), Xantphos (37,5 mg, 0,06 mmol) y carbonato de sodio (140,8 mg, 0,43 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 12 h para obtener el producto deseado.

[001509] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,41-9,31 (m, 2H), 8,73-8,72 (m, 1H), 8,47-8,32 (m, 1H), 7,80-7,38 (m, 14H), 1,15-1,32 (m., 5H). LC-MS: m/z 498,2 $(M+H)^+$.

[001510] Compuesto 327



[001511] Etapa A: N-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propionamida

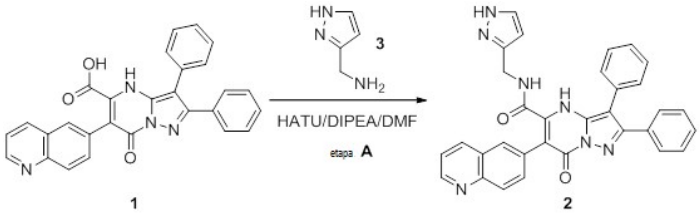


[001512] Una mezcla de 6-(5-cloro-7-metoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)quinolina (**Sintetizada en el esquema del compuesto 326**, 100 mg, 0,216 mmol), propionamida (47,4 mg, 0,65 mmol), acetato de paladio (II) (9,7 mg, 0,04 mmol), Xantphos (37,5 mg, 0,06 mmol) y carbonato de sodio (140,8 mg, 0,43 mmol) en 1, 4-dioxano (10 mL) se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 12 h para obtener el producto deseado.

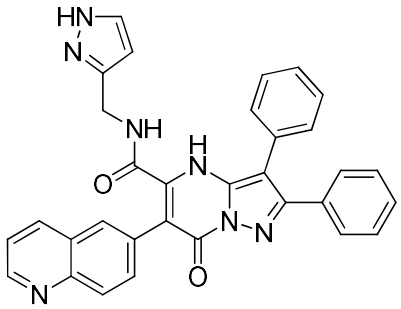
[001513] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,92 (br. s., 1H), 10,08 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08

(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, *J*=1,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=4,4 Hz, 4,0 Hz, 4H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 6H), 2,28 (dd, *J*=7,6 Hz, 7,2 Hz, 2H), 0,94 (t, *J*=7,6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 486,8 $(M+H)^+$.

[001514] Compuesto 328



[001515] Etapa A: N-((1H-pirazol-3-il)metil)-7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida

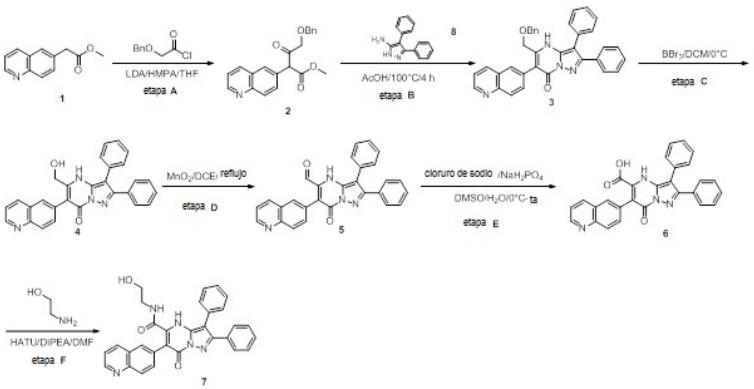


[001516] A una solución de ácido 7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**Sintetizada en el esquema del compuesto 329**, 100 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron (1H-pirazol-3-il)metanamina (23 mg, 0,2 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (91

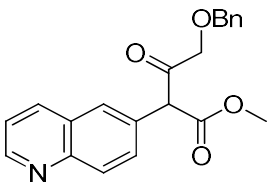
mg, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (65 mg, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3*15 mL). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título **2**.

[001517] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,51 (br. s., 1H), 8,85 (br. s., 1H), 8,54 - 8,94 (m, 1H), 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,94 (m, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,66 (m, 6H), 7,11 - 7,40 (m, 7H), 5,85 (br. s., 1H), 4,22 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 538,3 $(M+H)^+$.

[001518] Compuesto 329

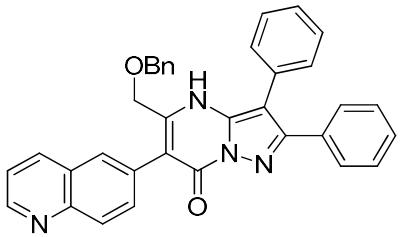


[001519] Etapa A: metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato



[001520] A una solución de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (10,0 g, 49,7 mmol) en THF (60 mL) se añadió gota a gota LDA (2,0 mol/L en THF, 29,8 mL) y HMPA (1,8 g, 9,9 mmol) a -78°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 h. La mezcla luego se enfrió hasta -78°C. cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (11,0 g, 59,6 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (60 mL), se neutralizó con solución NH4Cl, se extrajo con EA (3*60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE=1/4) para obtener el compuesto del título **2** (8,6 g, 48% de rendimiento). LC-MS: m/z 350,1 $(M+H)^+$.

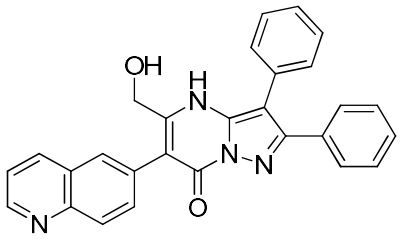
[001521] Etapa B: 5-((benciloxi)metil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001522] Una mezcla metil 4-(benciloxi)-3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (8,6 g, 24,6 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (5,8 g, 24,6 mol) en AcOH (100 mL) se agitó a 100°C

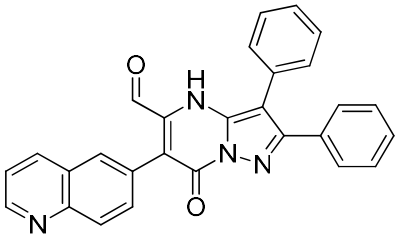
durante 4 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con EA (3* 10 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **3** en forma de un sólido amarillo (10,0 g, 78% de rendimiento). LC-MS: m/z 535,2 $(M+H)^+$.

[001523] Etapa C: 5-(hidroximatil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



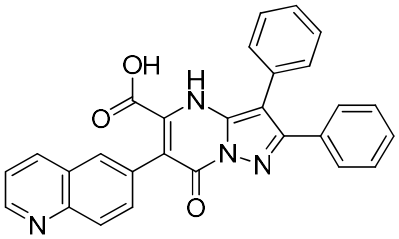
[001524] A una solución de **Intermediario 3** (10,0 g, 18,7 mmol) en DCM (100 mL) se añadió BCl_3 (1,0 mol/L en DCM, 25 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se neutralizó con MeOH y se evaporó. El residuo se agitó con solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ (10 mL) y EA (10 mL) durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con EA (3*2 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título **4** (8,0 g, 96% de rendimiento). LC-MS: m/z 445,1 $(M+H)^+$.

[001525] Etapa D: 7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído



[001526] A una solución de **Intermediario 4** (4,4 g, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se añadió MnO_2 (8,7 g, 100 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título **5** en forma de un sólido marrón (1,5 g, 34% de rendimiento). LC-MS: m/z 443,1 $(M+H)^+$.

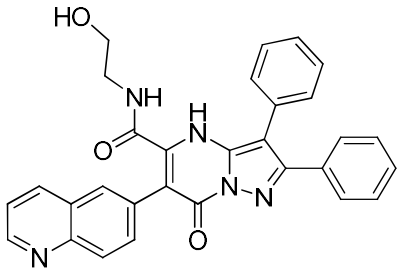
[001527] Etapa E: 7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico



[001528] A una solución de **Intermediario 5** (415 mg, 0,9 mmol) y NaH_2PO_4 (702 mg, 4,5 mmol) en DMSO/H_2O (5 mL/5 mL) se añadió clorito de sodio (203 mg en 1 mL H_2O, 2,3 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se vertió en H_2O (10 mL). El precipitado se filtró, se lavó con MeOH (3*1 mL) y se secó

al vacío para obtener el compuesto del título **6** en forma de un sólido marrón (300 mg, 73%). LC-MS: m/z 459,1 $(M+H)^+$

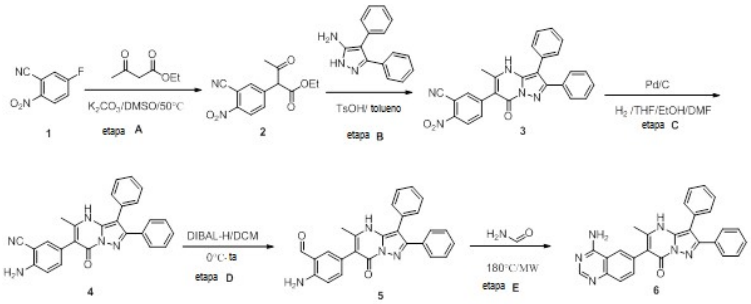
[001529] Etapa F: N-(2-hidroxietil)-7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida



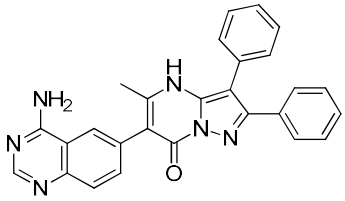
[001530] A una solución de **Intermediario 6** (140 mg, 0,3 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron 2-aminoetanol (22 mg, 0,4 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (137 mg, 0,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (97 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3*15 mL). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título **7**.

[001531] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,81 (br. s., 1H), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,18 (br. s., 1H), 7,75 – 7,94 (m, 3H), 7,44 – 7,57 (m, 5H), 7,35 (br. s., 3H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,12 – 7,17 (m, 1H), 3,25 – 3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS: m/z 502,2 $(M+H)^+$.

[001532] Compuesto 330



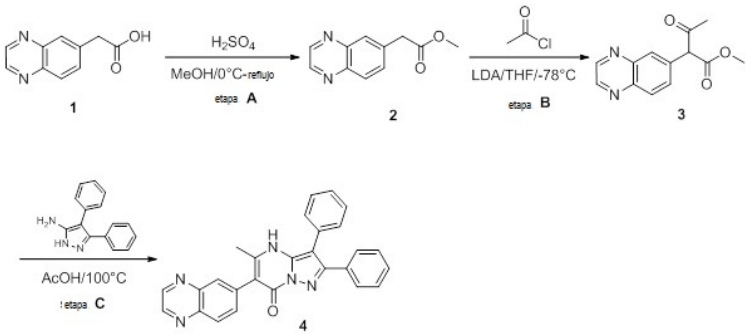
[001533] Etapa E: Compuesto 330: 6-(4-aminoquinazolin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



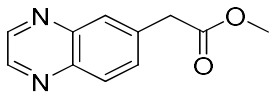
[001534] Una mezcla de **Intermediario 5** (170 mg, 0,41 mmol, **sintetizado en el esquema del compuesto 245**) y formamida (5 mL) se agitó a 180 °C durante 2 h. bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **6**.

[001535] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,40 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,90 – 7,63 (m, 4 H), 7,53- 7,24 (m, 11 H), 2,23 (s, 3 H). LC-MS: m/z 445,1 $(M+H)^+$.

[001536] Compuesto 331

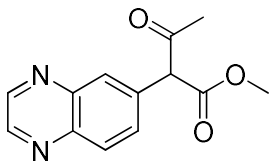


[001537] Etapa A: metil 2-(quinoxalin-6-il)acetato



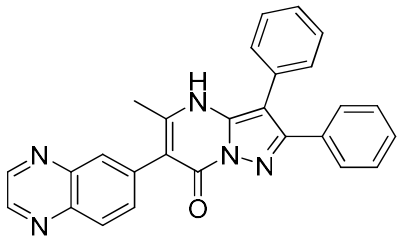
[001538] Al ácido 2-(quinoxalin-6-il)acético (1,0 g, 5,31 mmol) en metanol (20 mL) se añadió lentamente H2SO4 conc. (1,0 mL) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EA. La solución orgánica se lavó con NaHCO3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con PE/ EA=4/1, para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (0,47 g, 43% de rendimiento). LC-MS: m/z 203,2 $(M+H)^+$.

[001539] Etapa B: metil 3-oxo-2-(quinoxalin-6-il)butanoato



[001540] A una solución de metil metil 2-(quinoxalin-6-il)acetato (0,45 g, 2,23 mmol) en THF (20 mL) se añadió LDA (2,0 M en THF, 1,4 mL, 2,90 mmol) gota a gota a -40 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y cloruro de acetilo (0,17 mL, 2,33 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl acuoso saturado y se extrajo con EA (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (0,40 g, 88% de rendimiento). LC-MS: m/z 245,2 $(M+H)^+$.

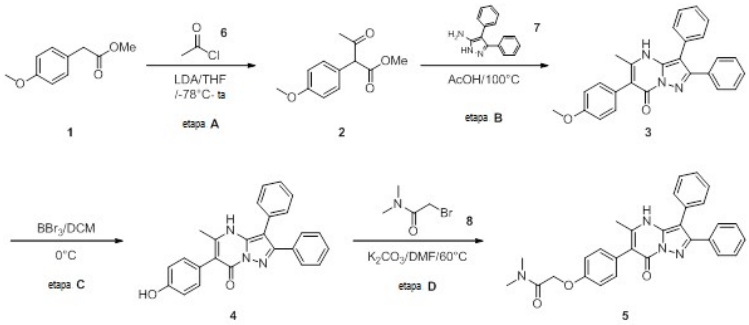
[001541] Etapa C: 5-metil-2,3-difenil-6-(quinoxalin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



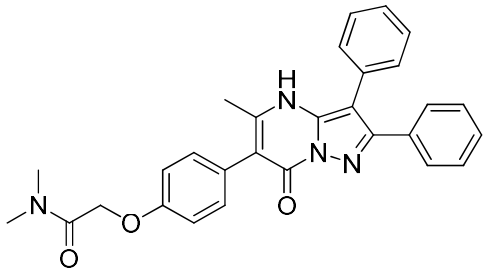
[001542] La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,42 mmol) y metil metil 3-oxo-2-(quinoxalin-6-il)butanoato (135 mg, 0,55 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de la remoción de AcOH, 10% de $NaHCO_3$ se añadió para obtener el producto deseado.

[001543] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,05 (br. s., 1H), 8,95 (dd, J = 1,6 Hz, 2,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 3,6 Hz, 2,4 Hz, 2H), 7,44-7,28 (m, 8H), 2,26 (s, 3H). LC-MS: m/z 430,0 $(M+H)^+$.

[001544] Compuesto 332



[001545] Etapa D: N,N-dimetil-2-(4-(5-metil-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)fenoxi)acetamida

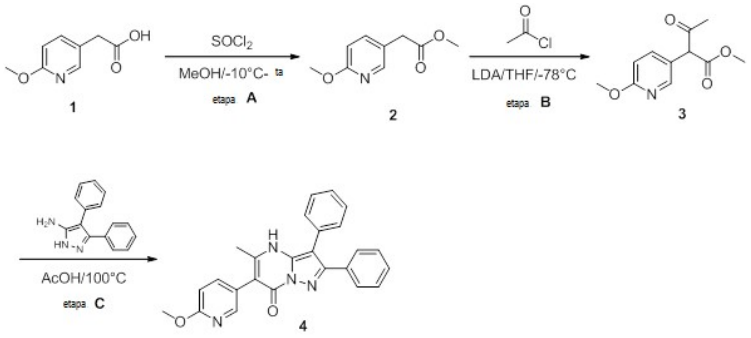


[001546] A una solución de **Intermediario 4** (80 mg, 0,2 mmol, **Compuesto 237**) en DMF (5 mL) se añadieron 2-bromo-N,N-dimetilacetamida (34 mg, 0,2 mmol) y K_2CO_3 (56 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se vertió

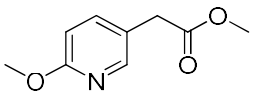
en H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3*10 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título **5**.

[001547] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,88 (br. s., 1H), 7,39 – 7,49 (m, 5H), 7,28 – 7,38 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LC-MS: m/z 480,0 $(M+H)^+$.

[001548] Compuesto 333



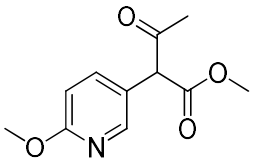
[001549] Etapa A: metil 2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato



[001550] Al ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (1,0 g, 5,98 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió lentamente cloruro de tionilo (4,0 mL, 55,1 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La solución se lavó con NaHCO3 acuoso saturado y

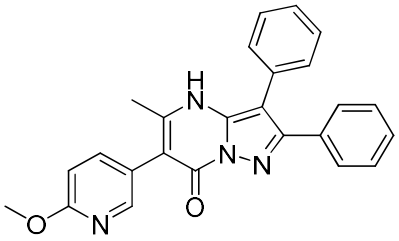
salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con PE/ EA =4/1, para obtener el producto deseado en forma de aceite amarillo (1,0 g, 92% de rendimiento). LC-MS: m/z 182,2 $(M+H)^+$.

[001551] Etapa B: metil 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxobutanoato



[001552] A una solución de metil 2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato (0,5 g, 2,76 mmol) en THF (20 mL) se añadió LDA (2,0 M en THF, 1,8 mL, 3,58 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y cloruro de acetilo (0,2 mL, 3,31 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla se vertió lentamente en NH4Cl acuoso saturado y se extrajo con EA (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo (0,76 g, crudo) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 224,2 $(M+H)^+$.

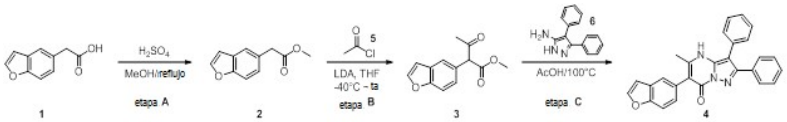
[001553] Etapa C: 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



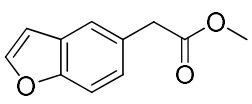
[001554] La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (150 mg, 1,06 mmol) y metil 2-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxobutanoato (309 mg, 1,38 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de la remoción de AcOH a presión reducida, 10% de $NaHCO_3$ se añadió para obtener el producto deseado.

[001555] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,01 (br. s., 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 5H), 7,33 (dd, J = 1,6 Hz, 1,6 Hz, 5H), 6,91 (dd, J = 0,4 Hz, 0,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: m/z 409,4 $(M+H)^+$.

[001556] Compuesto 334

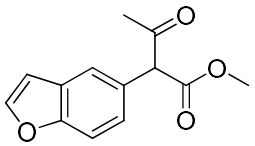


[001557] Etapa A: metil 2-(benzofuran-5-il)acetato



[001558] A una solución de ácido 2-(benzofuran-5-il)acético (350 mg, 2 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió una gota de H_2SO_4 concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (30 mL), se lavó con solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío para obtener el intermediario **2** en forma de un aceite incoloro (340 mg, 90% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 191,0 $(M+H)^+$.

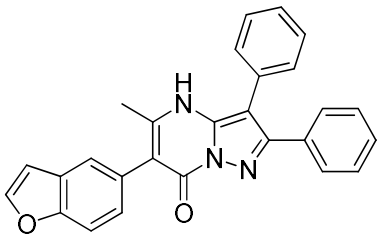
[001559] Etapa B: metil 2-(benzofuran-5-il)-3-oxobutanoato



[001560] A una solución de **Intermediario 2** (340 mg, 1,8 mmol) en THF (20 mL) se añadió LDA (2 mol/L en THF, 1,1 mL) a -40°C gota a gota. Después de la mezcla se agitó a -40°C durante 30 min, cloruro de acetilo (173 mg, 2,2 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA (20 mL) y se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el **intermediario 3** crudo en forma de un aceite amarillo (250

mg, 60% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 233,0 $(M+H)^+$.

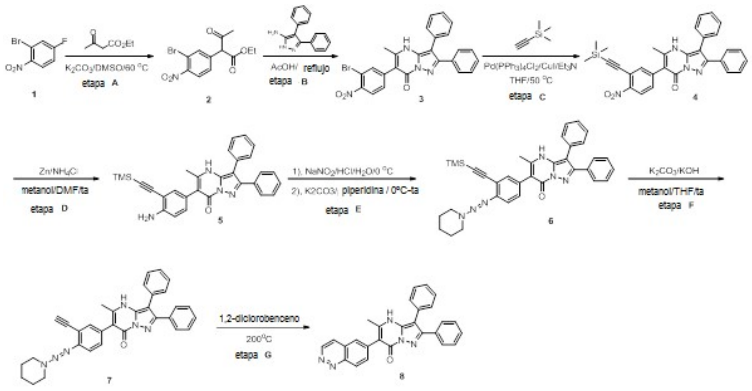
[001561] Etapa C: 6-(benzofuran-5-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



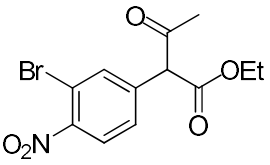
[001562] La mezcla de **Intermediario 3** (110 mg, 0,47 mmol) y 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (120 mg, 0,51 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener el producto deseado **4**.

[001563] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,94 (br. s., 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,31 - 7,37 (m, 5H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H). LC-MS: m/z 418,0 $(M+H)^+$.

[001564] Compuesto 335

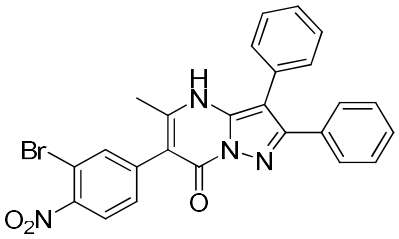


[001565] Etapa A: etil 2-(3-bromo-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato



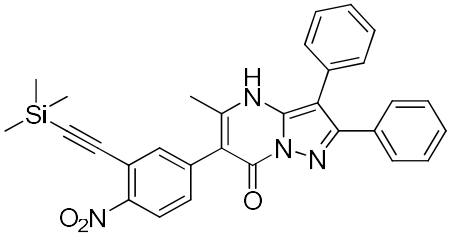
[001566] 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (6,6 g, 30 mmol), etil 3-oxobutanoato (7,8 g, 60 mmol) y K_2CO_3 (12,46 g, 90 mmol) en DMSO (50 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se acidificó con 1M HCl hasta pH=7 y se extrajo con EA (50 mL*3). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA=3/1) para obtener el producto deseado en forma de sólido amarillo (7,6 g, 77% de rendimiento). LC-MS: m/z 331,2 $(M+H)^+$.

[001567] Etapa B: 6-(3-bromo-4-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001568] Una suspensión de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (4,6 g, 19,6 mmol) y etil 2-(3-bromo-4-nitrofenil)-3-oxobutanoato (7,2 g, 21,8 mmol) en AcOH (20 mL) se calentó a reflujo durante 30 min bajo protección de N2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio para ajustarse hasta pH=7. Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (9,0 g, 92% de rendimiento). LC-MS: m/z 502,2 $(M+H)^+$.

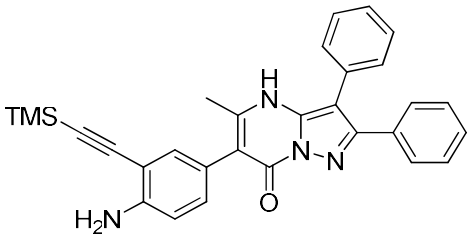
[001569] Etapa C: 5-metil-6-(4-nitro-3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001570] Una suspensión de 6-(3-bromo-4-nitrofenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (3,0

g, 6,0 mmol), etiniltrimetilsilano (1,18 g, 12,0 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 mg, 0,6 mmol), CuI (228 mg, 1,2 mmol) y TEA (15 mL, 18,0 mmol) en THF (50 ml) se calentó hasta 50 °C durante 6 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EA (30 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (40/1), para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (2,3 g, 74% de rendimiento). LC-MS: m/z 519,2 $(M+H)^+$.

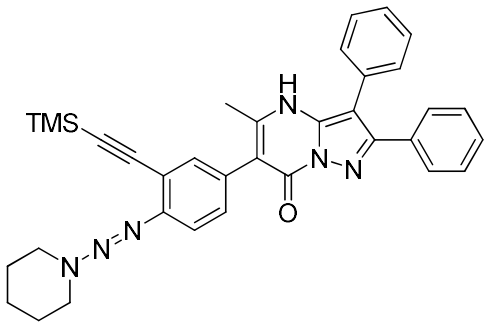
[001571] Etapa D: 6-(4-amino-3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001572] A una suspensión de 5-metil-6-(4-nitro-3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2,3 g, 4,4 mmol) en DMF/MeOH (20 mL/30 mL) se añadió solución acuosa sat. de cloruro de amonio (20 mL) y zinc en polvo (2,88 g, 44,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con DCM/MeOH (20/1), para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (600 mg, 28% de rendimiento). LC-MS: m/z 489,2 $(M+H)^+$.

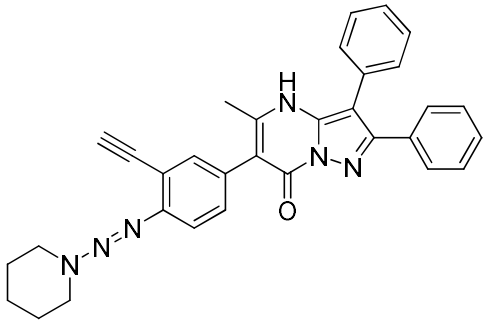
[001573] Etapa E: 5-metil-6-(4-nitro-3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001574] Una suspensión de 6-(4-amino-3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (120 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo/agua (1,4 mL/0,7 mL) se añadió con. ácido clorhídrico (0,2 mL, 2,4 mmol) a 0 °C. A continuación, una solución de nitrito de sodio (25 mg, 0,37 mmol) en agua (2 mL) se introdujo lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla se añadió lentamente a una solución agitada de piperidina (137 mg, 1,62 mmol) y carbonato de

potasio (260 mg, 1,88 mmol) en acetonitrilo/agua (2 mL/1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó con agua, se extrajo con EA (30 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20/1), para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (140 mg, 99% de rendimiento). LC-MS: m/z 585,3 $(M+H)^+$.

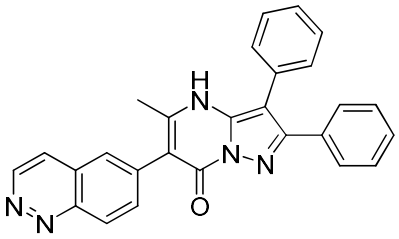
[001575] Etapa F: 6-(3-etinil-4-(piperidin-1-ildiazenil)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001576] A una mezcla de 5-metil-6-(4-nitro-3-((trimetilsilil)etinil)fenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,08 mmol) en THF/MeOH (0,85 ml/0,17 mL) se añadió carbonato de potasio (117 mg, 0,85 mmol) e hidróxido de potasio (50 mg, 0,09 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h, La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EA (30 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (25/1), para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (30 mg, 50% de rendimiento). LC-MS: m/z 513,2 $(M+H)^+$.

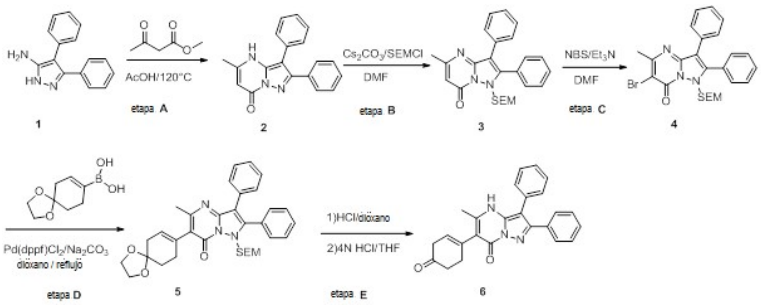
[001577] Etapa G: 6-(cinnolin-6-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



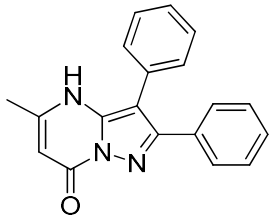
[001578] Una mezcla de 6-(3-etinil-4-(piperidin-1-ildiazenil)fenil)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (30 mg, 0,006 mmol) en 1,2-diclorobenceno (2 mL) se calentó a 200 °C durante 16 h para obtener el producto deseado.

[001579] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,05 (br. s., 1H), 9,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 2,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 10H), 2,27 (s, 3H). LC-MS: m/z 430,2 $(M+H)^+$.

[001580] Compuesto 336

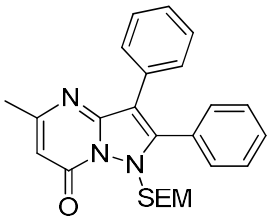


[001581] Etapa A: 5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



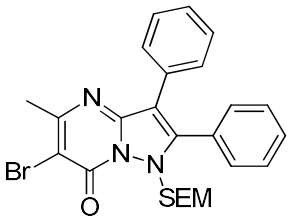
[001582] La mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina (3 g, 12,8 mmol, 1eq.) y metil 3-oxobutanoato (2,96 g, 25,5 mmol) en AcOH (20 mL) se agitó a 120 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para dar el sólido crudo que se lavó con EA para obtener el producto deseado 5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (3,5g) LC-MS: m/z 302,1 $(M+H)^+$.

[001583] Etapa B: 5-metil-2,3-difenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



[001584] A la mezcla de 5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (3,5g, 11,6 mmol), Cs_2CO_3 (7,58 g, 23,2 mmol) en DMF (50 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,3 g, 13,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (10 mL*3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA=10:1) para dar el producto deseado (3,19 g). LC-MS: m/z 432,3 $(M+H)^+$.

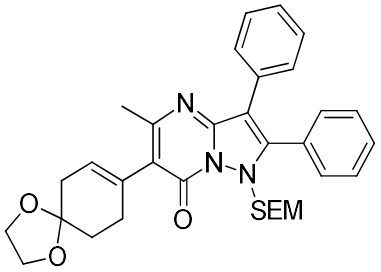
[001585] Etapa C: 6-bromo-5-metil-2,3-difenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



[001586] A una solución de 5-metil-2,3-difenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (3,1 g, 7,2 mmol) en DCM (50 mL) y TEA (1,45 g, 14,58 mmol) se añadió gota a gota NBS (1,4 g, 7,9 mmol) en DCM (5

mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA=10/1) para obtener la 6-bromo-5-metil-2,3-difenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (3 g, 82% de rendimiento). LC-MS: m/z 510,1 $(M+H)^+$.

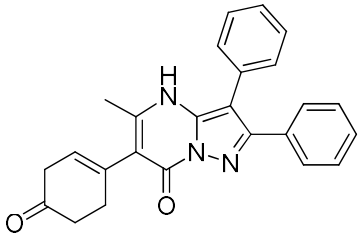
[001587] Etapa D: 5-metil-2,3-difenil-6-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



[001588] A una solución de 6-bromo-5-metil-2,3-difenil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (400 mg, 0,786 mmol) y ácido 1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-ilborónico (251 mg, 0,943 mmol) en dioxano/H_2O (26 mL/9 mL) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (57 mg, 0,078 mmol) y carbonato de sodio (166

mg, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA=1/20) para obtener 5-metil-2,3-difenil-6-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (100 mg, 22,3% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 570,2 $(M+H)^+$.

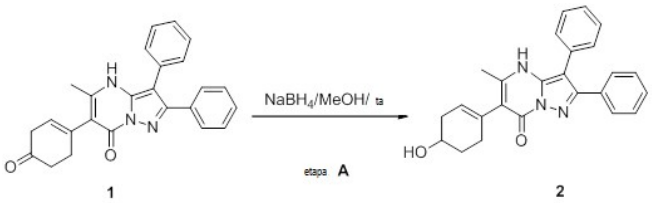
[001589] Etapa E: Compuesto 336: 5-metil-6-(4-oxociclohex-1-en-1-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



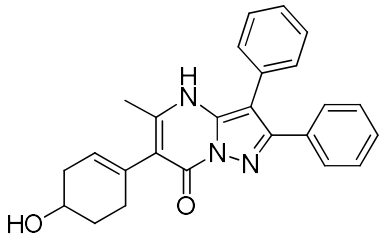
[001590] Una mezcla de 5-metil-2,3-difenil-6-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona 100 mg, 0,176 mmol) en HCl/dioxano (1,5 mL, 4M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo resultante se disolvió en HCl 4 N y THF (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para obtener 5-metil-6-(4-oxociclohex-1-en-1-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001591] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,81 (br. s., 1H), 7,39 – 7,48 (m, 5H), 7,28 – 7,35 (m, 5H), 5,65 – 5,74 (m, 1H), 3,02 (br. s., 2H), 2,53– 2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). LC-MS: m/z 396,1 $(M+H)^+$.

[001592] Compuesto 337



[001593] Etapa A: 6-(4-hidroxiciclohex-1-en-1-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

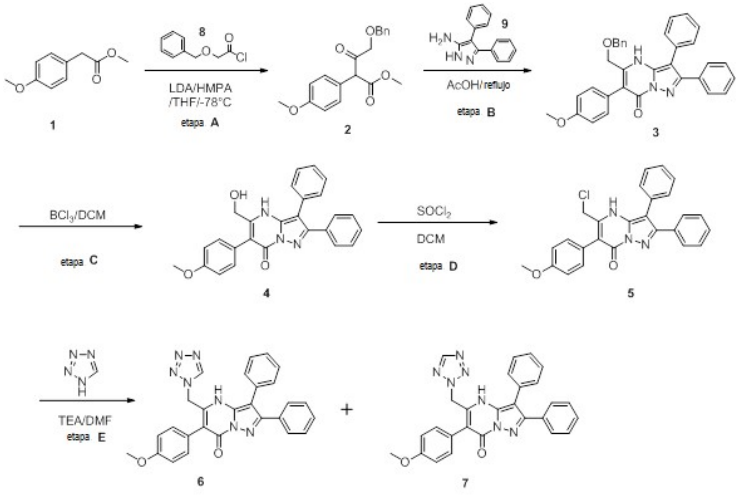


[001594] A una solución de 5-metil-6-(4-oxociclohex-1-en-1-il)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 336**, 20 mg, 0,05 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió $NaBH_4$ (2,3 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 6-(4-hidroxiciclohex-1-en-

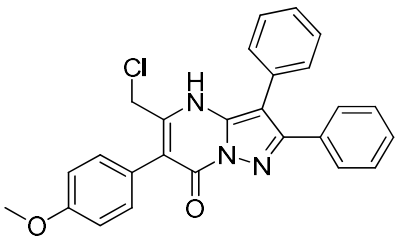
1-il)-5-metil-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001595] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,71 (br. s., 1H), 7,37 - 7,46 (m, 5H), 7,24 - 7,35 (m, 6H), 5,48 (br. s., 1H), 4,69 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 3,82 (br. s., 1H), 2,29 - 2,43 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 1,96 - 2,08 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 1,55 - 1,68 (m, 1H). LC-MS: m/z 398,2 $(M+H)^+$.

[001596] Compuesto 338 y Compuesto 339

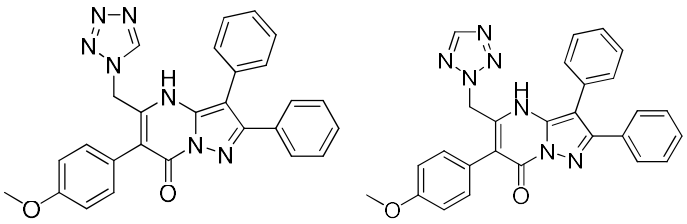


[001597] Etapa D: 5-(clorometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001598] A una suspensión de 5-(hidroximatil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (88 g, 0,208 mol, **Compuesto 221**) en DCM (500 mL) se añadió $SOCl_2$ (120 mL) con un embudo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar 5-(clorometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (110 g) en forma de un sólido blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[001599] Etapa E: Compuesto 338 y Compuesto 339: 5-((1H-tetrazol-1-il)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona y 5-((2H-tetrazol-2-il)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001600] Una mezcla de 5-(clorometil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,453 mmol), 1H-tetrazol (63,4 mg, 0,905 mmol) y TEA (229 mg, 2,263 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 5-((1H-tetrazol-1-il)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-

difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona y 5-((2H-tetrazol-2-il)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

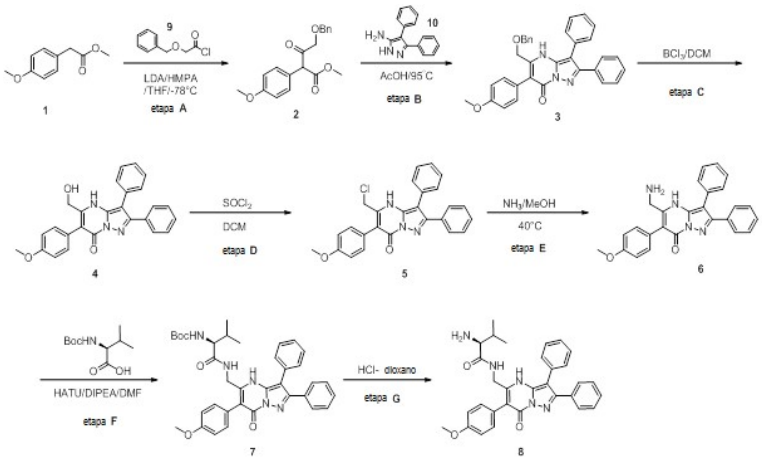
[001601] Compuesto 338: 5-((1H-tetrazol-1-il)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

[001602] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,97 (br. s., 1 H), 7,19-7,44 (m, 4 H), 7,07 - 7,18 (m, 5 H) 6,85 - 7,07 (m, 5 H), 6,36-6,82 (m, 1 H), 5,74 - 5,93 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H). LC-MS: m/z 476,1 $(M+H)^+$.

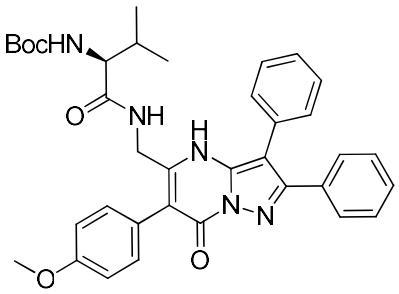
[001603] Compuesto 339: 5-((2H-tetrazol-2-il)metil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

[001604] ^{1}H RMN (400 MHz, TFA) δ: 9,32 (br. s., 1 H), 7,61 (br. s., 6 H), 7,51 (br. s., 2 H), 7,32 - 7,47 (m, 4 H), 7,25 (br. s., 2 H), 5,99 (br. s., 2 H), 4,08 (br. s., 3 H). LC-MS: m/z 476,0 $(M+H)^+$.

[001605] Compuesto 340



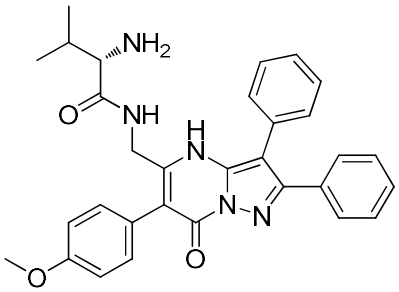
[001606] Etapa F: (S)-ter-butil (1-(((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato



[001607] A una solución de **Intermediario 6** (**Compuesto 222**, 200 mg, 0,45 mmol) en DMF (8 mL) se añadieron ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (117 mg, 0,54 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (258 mg, 0,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (116 mg, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (3*30 mL). Los extractos

se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/MeOH=20:1) para dar el compuesto del título **7** en forma de un sólido blanco (230 mg, 82% de rendimiento). LC-MS: m/z 622,2 $(M+H)^+$.

[001608] Etapa G: (S)-2-amino-N-((6-(4-metoxifenil)-7-oxo-2,3-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)-3-metilbutanamida

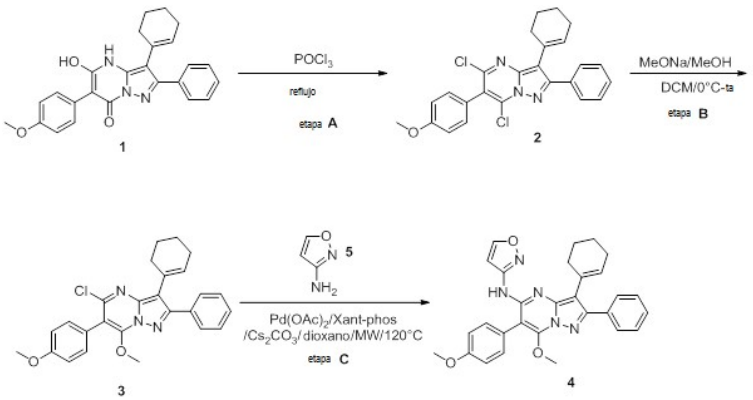


[001609] Una solución de **Intermediario 7** (180 mg, 0,29 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (8 mL) se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 h. Solvente y otros compuestos volátiles se removieron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se trató con $NaHCO_3$ (2 mol/L, 10 mL) para obtener el compuesto del título **8**.

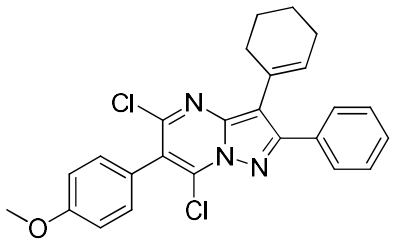
[001610] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,45 (br. s., 1H), 7,50 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 7,31 (br. s., 3H), 7,18 – 7,27 (m, 4H), 7,07 – 7,12 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (d,

J = 5,0 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 522,2 $(M+H)^+$.

[001611] Compuesto 341



[001612] Etapa A: 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

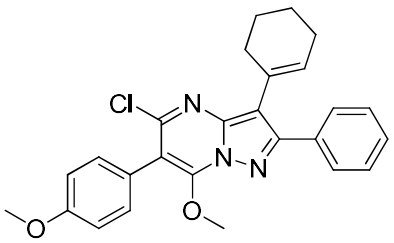


[001613] Una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 279**, 47,0 g, 104 mmol) en oxicloruro de fósforo (100 mL) se agitó a reflujo durante 16 hrs. El solvente se removió al vacío. El residuo se añadió lentamente a metanol (100 mL) enfriado a 0 °C. Los precipitados se recolectaron por filtración, se

lavaron con metanol y se secaron a presión reducida para dar 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (50 g) en forma de un sólido amarillo.

[001614] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 1,70 (d, *J*=4,57 Hz, 4 H) 2,20 (br. s., 4 H) 3,84 (s, 4 H) 5,87 (br. s., 1 H) 7,10 (d, *J*=8,60 Hz, 2 H) 7,36 - 7,56 (m, 5 H) 7,82 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H). LC-MS: m/z 450,2 $(M+H)^+$.

[001615] Etapa B: 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

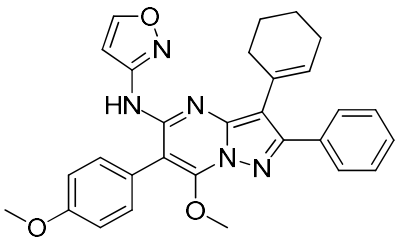


[001616] A una solución de 5,7-dicloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (40 g, 88 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 °C se añadió metóxido de sodio (30% en metanol, 80 g) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se neutralizó por adición de agua helada (100 mL) y se extrajo con diclorometano (200 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (50

mL). Los precipitados se recolectaron por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron a presión reducida para dar 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (36 g) en forma de un sólido amarillo.

[001617] ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,78 - 7,91 (m, 2H), 7,42 - 7,58 (m, 3H), 7,33- 7,42 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 - 7,14 (m, J = 8,9 Hz, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (d, J = 5,9 Hz, 4H), 1,61 - 1,77 (m, 4H). LC-MS: m/z 446,1 $(M+H)^+$.

[001618] Etapa C: N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina

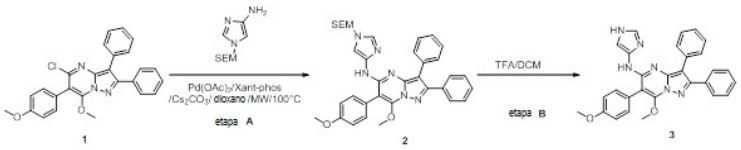


[001619] Una mezcla de 5-cloro-3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 0,45 mmol), isoxazol-3-amina (113,4 mg, 1,35 mmol) y diacetato de paladio (10,1 mg, 0,045 mmol), Xantphos (52 mg, 0,09 mmol) y carbonato de sodio (143 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se calentó a 110 °C durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través

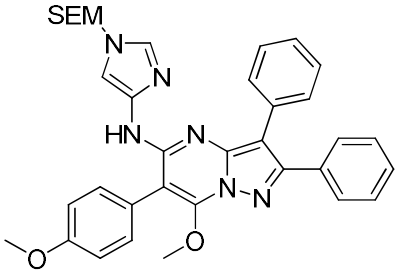
de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el producto deseado N-(3-(ciclohex-1-en-1-il)-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)isoxazol-3-amina.

[001620] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,84 (d, J = 1,61 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 2H), 7,35 - 7,55 (m, 5H), 7,28 (d, J = 1,61 Hz, 1H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (br. s., 2H), 2,19 (br. s., 2H), 1,70 (d, J = 4,84 Hz, 4H). LC-MS: m/z 493,9 $(M+H)^+$.

[001621] Compuesto 342



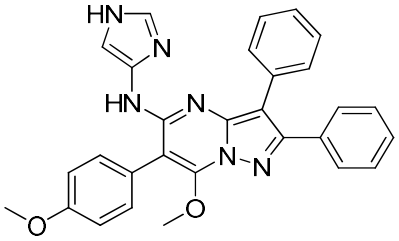
[001622] Etapa A: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[001623] Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina

(**sintetizada en el esquema del compuesto 101**, 300 mg, 0,68 mmol), 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-amina (230 mg, 1,36 mmol), $Pd(OAc)_2$ (30,5 mg, 0,14 mmol), Xantphos (118 mg, 0,20 mmol) y Cs_2CO_3 (487 mg, 1,49 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se hizo reaccionar a 100 °C durante 45 min bajo atmósfera de N2 en un reactor de microondas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con DCM/ MeOH=40:1, para obtener el producto deseado en forma de un sólido amarillo (110 mg, 26% de rendimiento). LC-MS: m/z 619,5 $(M+H)^+$.

[001624] Etapa B: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

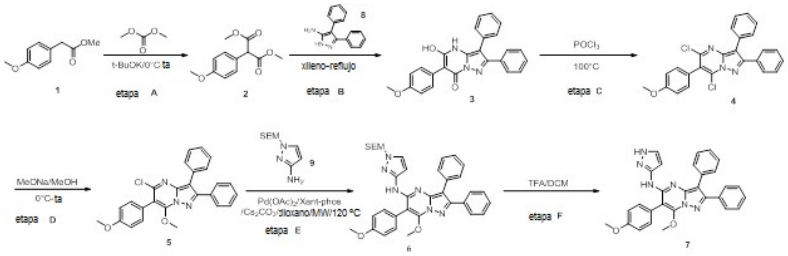


[001625] La 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (110 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 mL) y TFA (5 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró para dar el producto

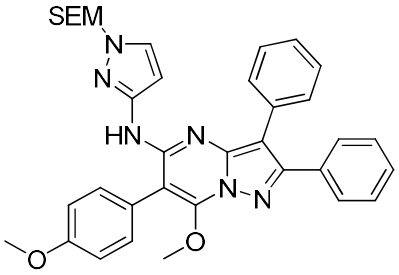
crudo, que se añadió en agua amoniacal (5 mL) y se agitó on durante 1 h para obtener el producto deseado.

[001626] 1H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,20 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 14H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). LC-MS: m/z 489,0 $(M+H)^+$.

[001627] Compuesto 343



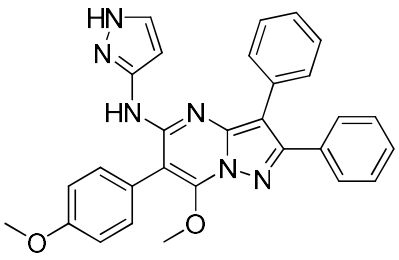
[001628] Etapa E: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[001629] Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (600 mg, 1,36 mmol, **sintetizada en el esquema del compuesto 101**), 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-amina (580 mg, 2,72 mmol), $Pd(OAc)_2$ (61 mg, 0,27 mmol), Xantphos (197 mg,

0,34 mmol) y Cs_2CO_3 (890 mg, 2,72 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 120 °C por irradiación de microondas durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener la 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (150 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 619,0 $(M+H)^+$.

[001630] Etapa F: Compuesto 343: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

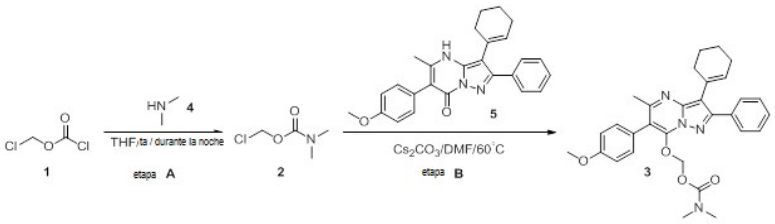


[001631] A una solución de 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina(150 mg, 0,243 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en hidróxido de amonio (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la

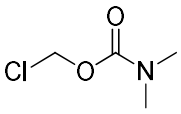
noche. La mezcla luego se concentró para obtener el compuesto del título.

[001632] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,34 (br. s., 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,58 (d, *J*=3,49 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J*=8,33 Hz, 2 H), 7,51 (d, *J*=7,52 Hz, 2 H), 7,34 – 7,44 (m, 5 H), 7,12 – 7,32 (m, 4 H), 6,88 (br. s., 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H). LC-MS: m/z 488,9 $(M+H)^+$.

[001633] Compuesto 344



[001634] Etapa A: clorometil dimetilcarbamato

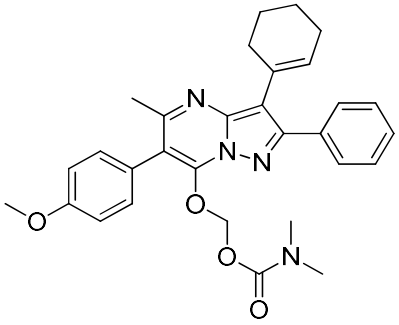


[001635] A una solución de clorocarbonocloridato de metilo (500 mg, 3,9 mmol) en THF (30 mL) se añadió dimetilamina (2 mol/L en THF, 3,9 mL) gota a gota a 0 °C bajo vigorosa agitación. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó. El residuo se agitó en tolueno (5 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con solución acuosa al 10% de NaHCO3, agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para

obtener el compuesto del título **2** en forma de un aceite amarillo (400 mg, 75% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[001636] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 5,79 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

[001637] Etapa B: ((3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)oxi)metil dimetilcarbamato

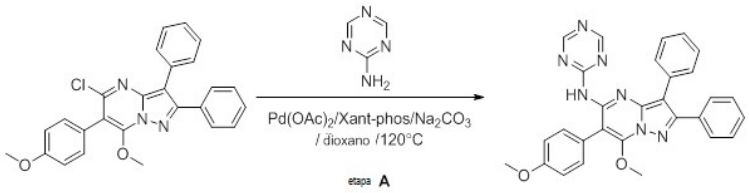


[001638] A una solución de 3-(ciclohex-1-en-1-il)-6-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Compuesto 212**, 50 mg, 0,12 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron clorometil dimetilcarbamato (54 mg, 0,36 mmol) y K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 h. La mezcla se vertió en H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (3*10 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título **3**.

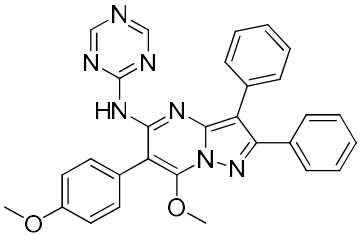
[001639] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,79 – 7,85 (m, 2H), 7,45 – 7,52 (m, 2H), 7,39 – 7,45 (m, 1H), 7,19 – 7,25 (m, 2H),

7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,79 (dt, J = 3,4, 2,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,13- 2,19 (m, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 4H). LC-MS: m/z 513,1 $(M+H)^+$.

[001640] Compuesto 345



[001641] Etapa A: 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-N-(1,3,5-triazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

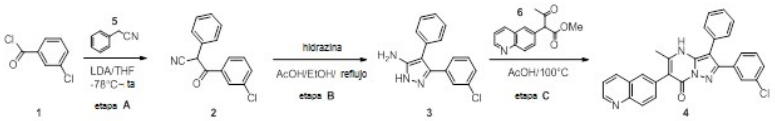


[001642] Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (800 mg, 1,81 mmol), etil 1,3,5-triazin-2-amina (**sintetizada en el esquema del compuesto 101**, 348 mg, 3,62 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (81 mg, 0,36 mmol), Xantphos (260 mg, 0,45 mmol) y Na_2CO_3 (384 mg, 3,62 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se calentó a 110 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de

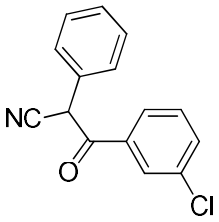
celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto del título.

[001643] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,42 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,57 – 7,63 (m, 2H), 7,36 – 7,49 (m, 7H), 7,28 – 7,33 (m, 3H), 6,87 – 6,95 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). LC-MS: m/z 502,0 $(M+H)^+$.

[001644] Compuesto 346



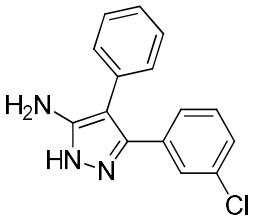
[001645] Etapa A: 3-(3-clorofenil)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



[001646] A una solución de 2-fenilacetonitrilo (975 mg, 8,3 mmol) en THF (40 mL) se añadió diisopropilamida de litio (2,0 mol/L en THF, 5 mL, 10,0 mmol) a −78 °C. Después de la mezcla se agitó a −78 °C durante 30 min, cloruro de 3-clorobenzoílo (1,8 g, 10,0 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó

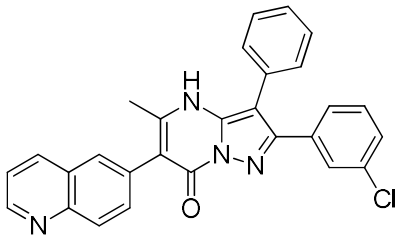
con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con PE para obtener el **intermediario 2** deseado en forma de un sólido blanco (1,2 g, 57% de rendimiento). LC-MS: m/z 256,0/258,0 $(M+H)^+$.

[001647] Etapa B: 3-(3-clorofenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001648] La mezcla de **Intermediario 2** (500 mg, 2,0 mmol) e hidrato de hidrazina (200 mg, 4,0 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el **intermediario 3 crudo deseado** en forma de un aceite amarillo (500 mg, 95% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 270,0/272,0 $(M+H)^+$.

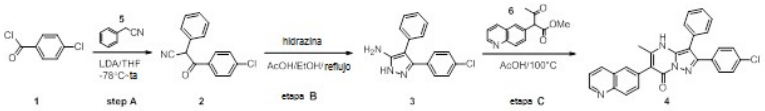
[001649] Etapa C: 2-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



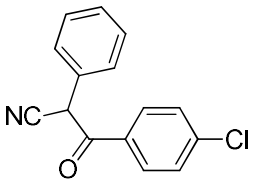
[001650] La mezcla de **Intermediario 3** (200 mg, 0,7 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (270 mg, 1,1 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (15 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **4**.

[001651] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,15 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,53 (m, 5H), 7,33– 7,40 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 463,0/465,0 $(M+H)^+$.

[001652] Compuesto 347

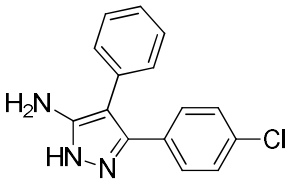


[001653] Etapa A: 3-(4-clorofenil)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



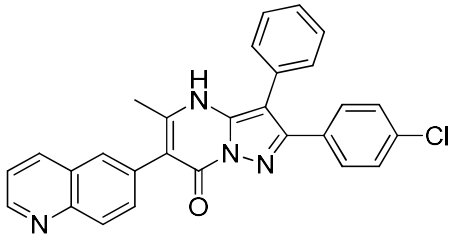
[001654] A una solución de 2-fenilacetonitrilo (975 mg, 8,3 mmol) en THF (40 mL) se añadió diisopropilamida de litio (2,0 mol/L en THF, 5 mL, 10,0 mmol) a -78 °C. Después de la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, cloruro de 4-clorobenzoílo (1,8 g, 10,0 mmol) se añadió gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con PE para obtener el **intermediario 2** deseado en forma de un sólido blanco (1,3 g, 61% de rendimiento). LC-MS: m/z 256,0/258,0 $(M+H)^+$.

[001655] Etapa B: 3-(4-clorofenil)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001656] La mezcla de **Intermediario 2** (500 mg, 2,0 mmol) e hidrato de hidrazina (200 mg, 4,0 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el **intermediario** 3 deseado crudo en forma de un aceite amarillo (500 mg, 95% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 270,0/272,0 $(M+H)^+$.

[001657] Etapa C: 2-(4-clorofenil)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

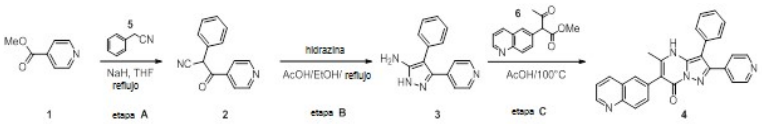


[001658] La mezcla de **Intermediario 3** (80 mg, 0,3 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (108 mg, 0,5 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación,

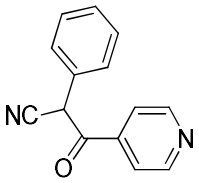
la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **4**.

[001659] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,10 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,52 (m, 3H), 7,40 – 7,44 (m, 4H), 7,34 – 7,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). LC-MS: m/z 463,0/465,0 $(M+H)^+$.

[001660] Compuesto 348



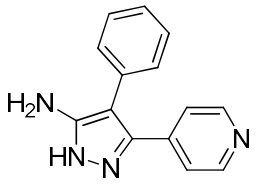
[001661] Etapa A: 3-oxo-2-fenil-3-(piridin-4-il)propanonitrilo



[001662] A la mezcla de isonicotinato de metilo (1,4 g, 10 mmol) y 2-fenilacetonitrilo (1,2 g, 10 mmol) en THF (50 mL) se añadió hidruro de sodio (480 mg, 60% de contenido, 12

mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (50 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el **intermediario 2** deseado en forma de un sólido amarillo claro (800 mg, 36% de rendimiento). LC-MS: m/z 223,1 $(M+H)^+$.

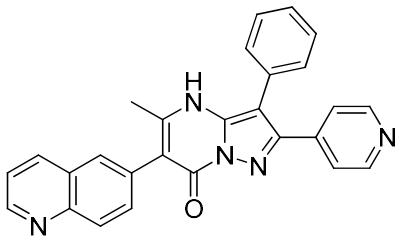
[001663] Etapa B: 4-fenil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-amina



[001664] La mezcla de **Intermediario 2** (500 mg, 2,3 mmol) e hidrato de hidrazina (230 mg, 4,6 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (15 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el **intermediario 3 deseado** en forma de un sólido amarillo (250

mg, 46% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z 237,1 $(M+H)^+$.

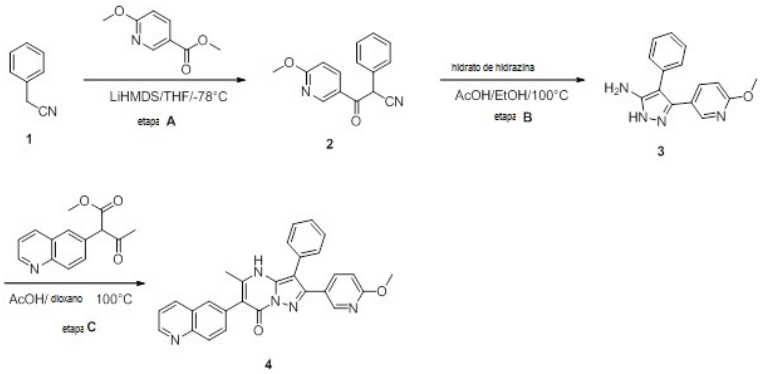
[001665] Etapa C: 5-metil-3-fenil-2-(piridin-4-il)-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



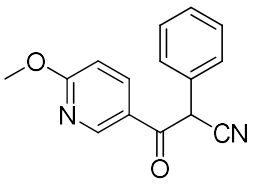
[001666] La mezcla de **Intermediario 3** (100 mg, 0,42 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (150 mg, 0,64 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **4**.

[001667] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,22 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,36 – 8,43 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,54 (m, 3H), 7,36 – 7,42 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 430,1 $(M+H)^+$.

[001668] Compuesto 349



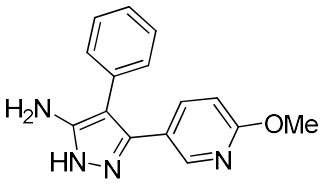
[001669] Etapa A: 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



[001670] A una solución de 2-fenilacetonitrilo (1,0 g, 8,54 mmol) en THF (20 mL) se añadió LiHMDS (5,1 mL, 10,2 mmol, 2,0 M en THF) a -78 °C gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación, metil 6-metoxinicotinato (1,43 g, 8,54 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción se neutralizó por adición de NH4Cl saturado (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del

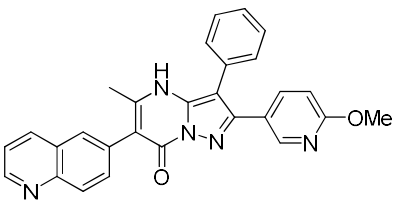
título (crudo, 2 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[001671] Etapa B: 3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001672] Una mezcla de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo (2 g, crudo) y NH_2NH_2 (2,37 g, 43,8 mmol) en EtOH/AcOH (20 mL /5 mL) se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con NaHCO3 saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna flash (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para obtener 3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina (150 mg) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 267,0 $(M+H)^+$.

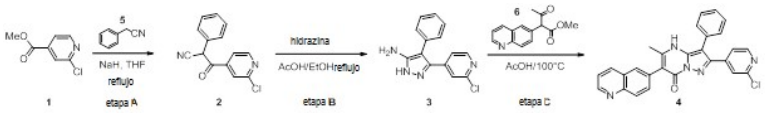
[001673] Etapa C: Compuesto 349: 2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



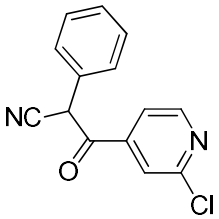
[001674] Una mezcla de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina (150 mg, 0,564 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (137 mg, 0,564 mmol) en AcOH (5 mL) y dioxano (1 mL) se agitó a 100 °C durante la noche para obtener el compuesto del título.

[001675] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,11 (s, 1 H), 8,95 (dd, J=4,16, 1,75 Hz, 1 H), 8,37 – 8,44 (m, 1 H), 8,11 – 8,15 (m, 1 H), 8,08 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=1,61 Hz, 1 H),7,77 – 7,80 (m, 1 H), 7,75 (dd, J=8,73, 2,01 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=8,19, 4,16 Hz, 1 H), 7,49 – 7,54 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,37 – 7,42 (m, 2 H), 6,84 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H). LC-MS: m/z 460,1 $(M+H)^+$.

[001676] Compuesto 350



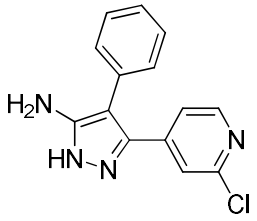
[001677] Etapa A: 3-(2-cloropiridin-4-il)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



[001678] A una solución de 2-fenilacetonitrilo (1,2 g, 10 mmol) y metil 2-cloroisonicotinato (1,7 g, 10,0 mmol) en

THF (50 mL) se añadió hidruro de sodio (480 mg, 60% content, 12 mmol) a temperatura ambiente La mezcla se calentó a reflujo durante 5h. La mezcla se diluyó con EA (50 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el intermediario **2** en forma de un sólido amarillo (800 mg, 31% de rendimiento). LC-MS: m/z 257,0/259,0 $(M+H)^+$.

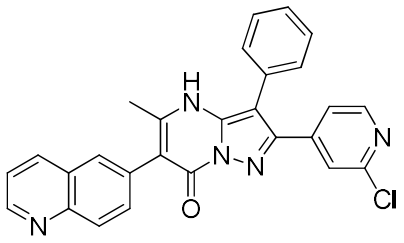
[001679] Etapa B: 3-(2-cloropiridin-4-il)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001680] La mezcla de **Intermediario 2** (350 mg, 1,4 mmol) e hidrato de hidrazina (140 mg, 2,8 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EA=3:1) para obtener

el **intermediario 3** crudo en forma de un sólido amarillo (40 mg, 11% de rendimiento). LC-MS: m/z 271,0/273,0 $(M+H)^+$.

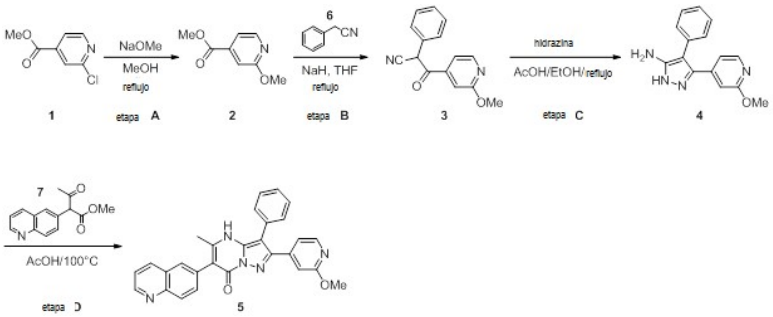
[001681] Etapa C: 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



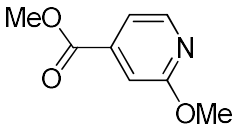
[001682] La mezcla de **Intermediario 3** (40 mg, 0,15 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (54 mg, 0,22 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **4**.

[001683] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,26 (s, 1H), 8,95 (br. s., 1H), 8,35 – 8,43 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,62 (m, 4H), 7,36 – 7,46 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LC-MS: m/z 464,0/466,0 $(M+H)^+$.

[001684] Compuesto 351



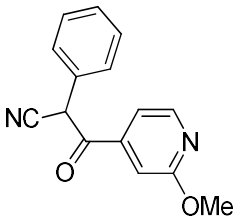
[001685] Etapa A: metil 2-metoxiisonicotinato



[001686] A una solución de metil 2-cloroisonicotinato (1,7 g, 10 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió metóxido de sodio (1,1 g, 20 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se trató luego con HCl (2 mol/L) hasta pH=7 y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (50 mL), se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el intermediario **2** en forma de un sólido blanco (1,2 g, 72% de rendimiento).

[001687] ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,26 - 8,30 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H). LC-MS: m/z 168,0 $(M+H)^+$.

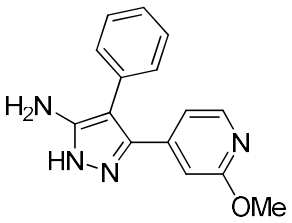
[001688] Etapa B: 3-(2-metoxipiridin-4-il)-3-oxo-2-fenilpropanonitrilo



[001689] A la mezcla de **Intermediario 2** (860 mg, 5,1 mmol) y 2-fenilacetonitrilo (730 mg, 6,2 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaHMDS (2,0 mol/L en THF, 3,1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó a 0 °C durante 30 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (30 mL) y se inactivó con NH4Cl saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el intermediario **3** en forma de un sólido amarillo claro (640 mg, 50% de rendimiento).

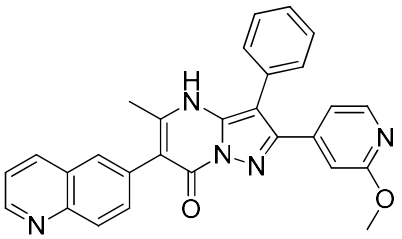
[001690] ^{1}H RMN (METANOL-d_4) δ: 8,08 – 8,11 (m, 1H), 7,88 – 7,92 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 6,97 – 7,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: m/z 253,1 $(M+H)^+$.

[001691] Etapa C: 3-(2-metoxipiridin-4-il)-4-fenil-1H-pirazol-5-amina



[001692] La mezcla de **Intermediario 3** (320 mg, 1,3 mmol) e hidrato de hidrazina (130 mg, 2,6 mmol) en EtOH/AcOH (5/1, 10 mL/2 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (10 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EA (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EA 3:1) para obtener el **intermediario 4** crudo en forma de un sólido amarillo (250 mg, 74% de rendimiento). LC-MS: m/z 267,1 $(M+H)^+$.

[001693] Etapa D: 2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-3-fenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

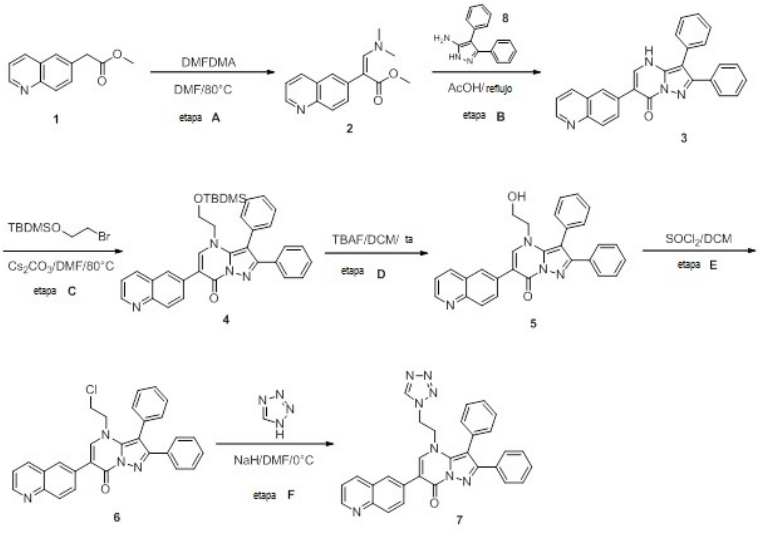


[001694] La mezcla de **Intermediario 4** (250 mg, 0,94 mmol) y metil 3-oxo-2-(quinolin-6-il)butanoato (340 mg, 1,4 mmol) en AcOH (8 mL) se agitó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en EA (15 mL) y se neutralizó con 10% de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó y la fase acuosa

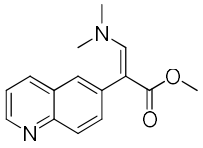
se extrajo con EA (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **5**.

[001695] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,18 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 3H), 7,37 – 7,42 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LC-MS: m/z 460,0 $(M+H)^+$.

[001696] Compuesto 352

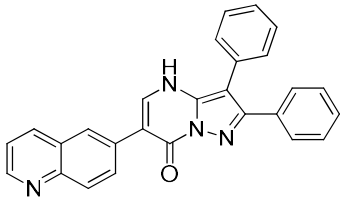


[001697] Etapa A: (E)-metil 3-(dimetilamino)-2-(quinolin-6-il)acrilato



[001698] Una mezcla de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (3,0 g, 14,9 mmol) y DMF-DMA (4,0 mL) en DMF se agitó a 85 °C durante 12h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (3,8 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 257,3 $(M+H)^+$.

[001699] Etapa B: 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

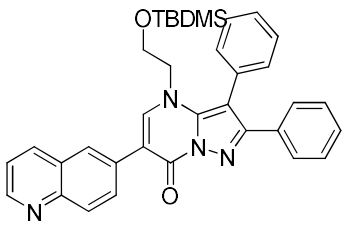


[001700] Una mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina(200 mg, 0,9 mmol) y (E)-metil 3-(dimetilamino)-2-(quinolin-6-il)acrilato (283,2 mg, 1,1 mmol) en AcOH (3 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, NaHCO3 saturado (6 mL) se añadió y el precipitado se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (2 mL) y MeOH (2 mL) para obtener 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-

a]pirimidin-7(4H)-ona en forma de sólido amarillo (300 mg, 85% de rendimiento).

[001701] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,69 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,37 - 8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 2H), 8,03- 8,10 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 4H), 7,32 - 7,45 (m, 6H). LC-MS: m/z 415,3 $(M+H)^+$.

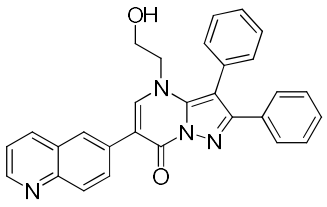
[001702] Etapa C: 4-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001703] Una mezcla de 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,483 mmol), (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (173 mg, 0,724 mmol) y Cs_2CO_3 (471 mg, 1,448 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3*30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2*30 mL) y salmuera (30 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

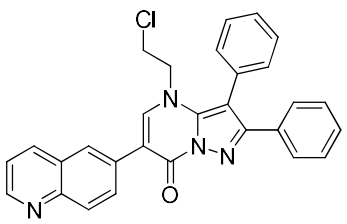
(MeOH:DCM=5:100) para obtener el compuesto del título (130 mg, 47% de rendimiento). LC-MS: m/z 573,2 $(M+H)^+$.

[001704] Etapa D: 4-(2-hidroxietil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



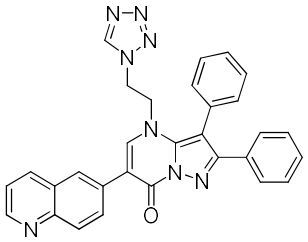
[001705] Una mezcla de 4-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg, 0,227 mmol) y TBAF (59 mg, 0,227 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y el precipitado se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (2 mL) y se secó para obtener el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 459,1 $(M+H)^+$.

[001706] Etapa E: 4-(2-cloroetil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001707] A una solución de 4-(2-hidroxietil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (90 mg, 0,2 mol) en DCM (5 mL) se añadió $SOCl_2$ (0,5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los precipitados se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar 4-(2-cloroetil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (80 mg) en forma de un sólido blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 477,0 $(M+H)^+$.

[001708] Etapa F: Compuesto 352: 4-(2-(1H-tetrazol-1-il)etil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

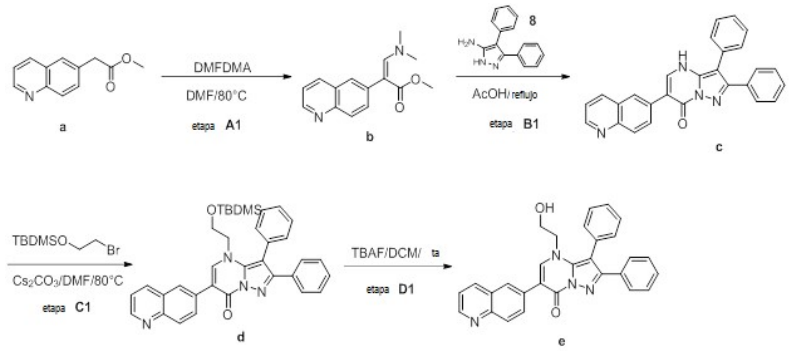


[001709] A una solución de 1H-tetrazol (29,4 mg, 0,42 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 12,6 mg, 0,524 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 25 min. 4-(2-cloroetil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (50 mg, 0,105 mmol) luego se añadió. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 10h. Después del

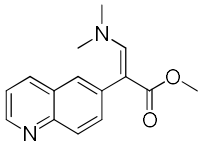
enfriamiento hasta temperatura ambiente, agua se añadió para obtener el compuesto del título.

[001710] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 8,99 (s, 1 H), 8,92 (dd, *J*=4,30, 1,61 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J*=8,33 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=1,88 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,87 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J*=8,87, 2,15 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J*=8,19, 4,16 Hz, 1 H), 7,48 (s, 5 H), 7,39 – 7,43 (m, 2 H), 7,30 – 7,35 (m, 3 H), 4,84 (t, *J*=6,04 Hz, 2 H), 4,45 (t, *J*=5,78 Hz, 2 H). LC-MS: m/z 511,1 $(M+H)^+$.

[001711] Compuesto 353



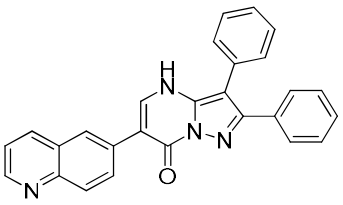
[001712] Etapa A1: (E)-metil 3-(dimetilamino)-2-(quinolin-6-il)acrilato



[001713] Una mezcla de metil 2-(quinolin-6-il)acetato (3,0 g, 14,9 mmol) y DMF-DMA (4,0 mL) en DMF se agitó a 85 °C durante 12 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua, se extrajo con

acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (3,8 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC–MS: m/z 257,3 $(M+H)^+$.

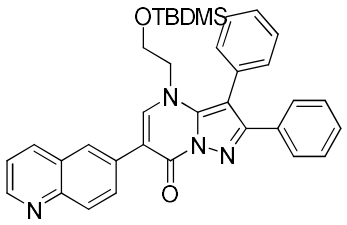
[001714] Etapa B1: 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001715] Una mezcla de 3,4-difenil-1H-pirazol-5-amina(200 mg, 0,9 mmol) y (E)-metil 3-(dimetilamino)-2-(quinolin-6-il)acrilato (283,2 mg, 1,1 mmol) en AcOH (3 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, NaHCO3 saturado (6 mL) se añadió y el precipitado se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (2 mL) y MeOH (2 mL) para obtener 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona en forma de sólido amarillo (300 mg, 85% de rendimiento).

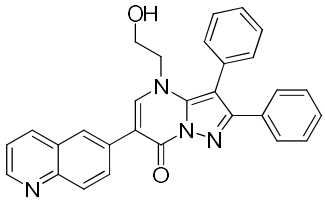
[001716] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 12,69 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,37 – 8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 – 8,16 (m, 2H), 8,03– 8,10 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,54 (m, 4H), 7,32 – 7,45 (m, 6H). LC–MS: m/z 415,3 $(M+H)^+$.

[001717] Etapa C1: 4-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

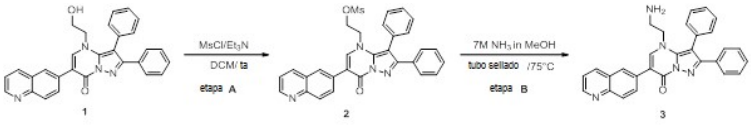


[001718] Una mezcla de 2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (200 mg, 0,483 mmol), (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (173 mg, 0,724 mmol) y Cs_2CO_3 (471 mg, 1,448 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3*30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2*30 mL) y salmuera (30 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:DCM=5:100) para obtener el compuesto del título (130 mg, 47% de rendimiento). LC-MS: m/z 573,2 $(M+H)^+$.

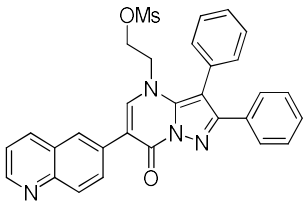
[001719] Etapa D1: 4-(2-hidroxietil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001720] Una mezcla de 4-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (130 mg, 0,227 mmol) y TBAF (59 mg, 0,227 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y el precipitado se filtró. La torta filtrante se lavó con agua (2 mL) y se secó para obtener el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC-MS: m/z 459,1 $(M+H)^+$.



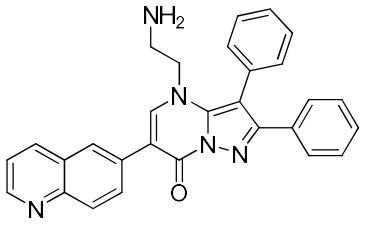
[001721] Etapa A: 2-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-il)etil metansulfonato



[001722] Una mezcla de 4-(2-hidroxietil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (250 mg, 0,545 mmol), MsCl (187 mg, 1,636 mmol) y Et_3N (165 mg, 1,636 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó

por cromatografía flash para obtener 2-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-il)etil metansulfonato (200 mg) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 537,1 $(M+H)^+$.

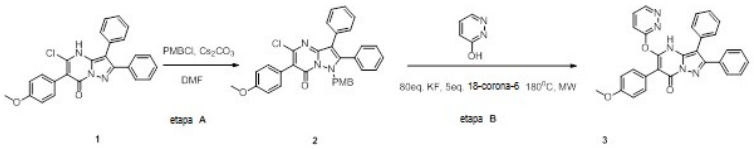
[001723] Etapa B: Compuesto 353: 4-(2-aminoetil)-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



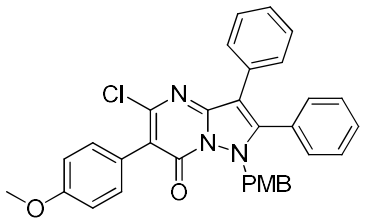
[001724] Una solución de 2-(7-oxo-2,3-difenil-6-(quinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-4(7H)-il)etil metansulfonato (75 mg, 0,14 mmol) en amoníaco (7,0 M en MeOH, 10 mL) se agitó a 75 °C en un tubo sellado durante 2 días para obtener el compuesto del título.

[001725] ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,92 (dd, *J*=4,03, 1,34 Hz, 1 H), 8,34 - 8,49 (m, 3 H), 8,18 (dd, *J*=9,00, 1,75 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J*=8,87 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J*=8,19, 4,16 Hz, 1 H), 7,50 (s, 5 H), 7,40 (d, *J*=2,15 Hz, 2 H), 7,28 - 7,35 (m, 3 H), 4,01 (br. s., 2 H), 2,56 (br. s., 2 H). LC-MS: m/z 458,0 $(M+H)^+$.

[001726] Compuesto 354

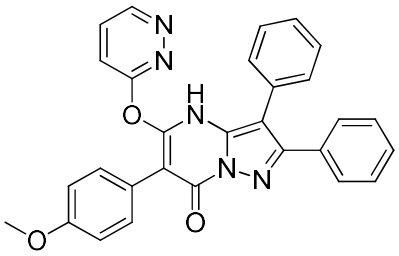


[001727] Etapa A: 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona



[001728] A una mezcla de 5-cloro-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 286**, 2,29 g, 5,36 mmol), Cs_2CO_3 (3,49 g, 10,7 mmol) en DMF (30 mL) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,728 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se añadió en H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (10 mL*3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con MeOH (5 mL) para obtener 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (1,6 g) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 548,3 $(M+H)^+$.

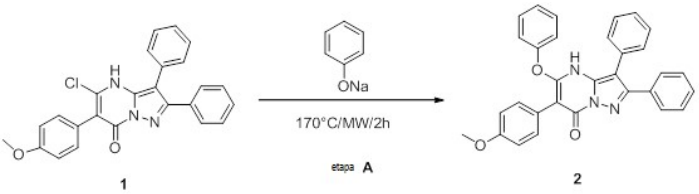
[001729] Etapa B: Compuesto 354: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridazin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



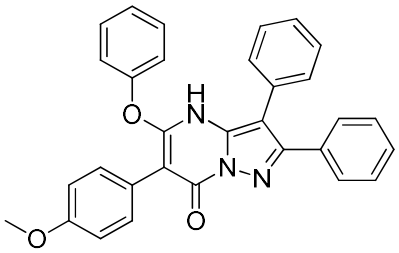
[001730] La mezcla de 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-(4-metoxifenil)-2,3- difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (200 mg, 0,365 mmol), KF (1,7 g, 29 mmol) y 18-Crown-6 (481 mg, 1,825 mmol) en NMP (3 mL) se agitó a 180 °C durante 4 h bajo irradiación de microondas en un tubo sellado para obtener 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(piridazin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001731] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,76 (br. s., 1H), 7,53 (d, J = 6,98 Hz, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 8H), 7,13- 7,24 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,60 Hz, 3H), 3,76 (s, 3H). LC-MS: m/z 488,1 $(M+H)^+$.

[001732] Compuesto 355



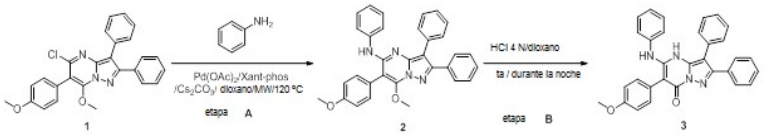
[001733] Etapa A: 6-(4-metoxifenil)-5-fenoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



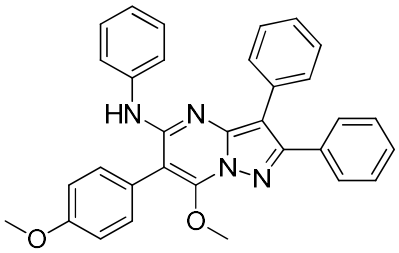
[001734] La mezcla de 5-cloro-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 286**, 200 mg, 0,45 mmol) y sodio fenolato (105 mg, 0,9 mmol) en NMP (3 mL) se agitó a 170 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas en un tubo sellado para obtener 6-(4-metoxifenil)-5-fenoxi-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001735] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,48 (br. s., 2H), 7,42 (br. s., 4H), 7,26 - 7,37 (m, 5H), 7,23 (br. s., 2H), 7,10 (d, J = 6,45 Hz, 3H), 6,92 (d, J = 7,52 Hz, 2H), 3,76 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 485,9 $(M+H)^+$.

[001736] Compuesto 356

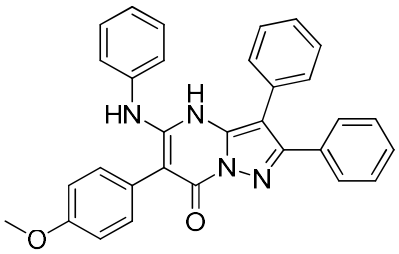


[001737] Etapa A : 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N,2,3-trifenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



[001738] Una suspensión de 5-cloro-7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-2,3-difenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**sintetizada en el esquema del compuesto 101**, 100 mg, 0,22 mmol), anilina (45 mg, 0,48 mmol, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (26 mg, 0,05 mmol, 0,2 eq.) y Cs_2CO_3 (150 mg, 0,46 mmol, 2 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N2. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título **2** (70 mg, 64,2% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS: m/z 520,7 $(M+H)^+$.LC-MS: m/z 499,1 $(M+H)^+$.

[001739] Etapa B: Compuesto 356: 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

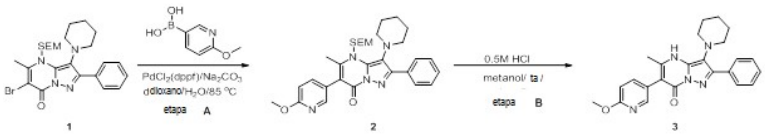


[001740] Una solución de 7 7-metoxi-6-(4-metoxifenil)-N,2,3-trifenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (70 mg,

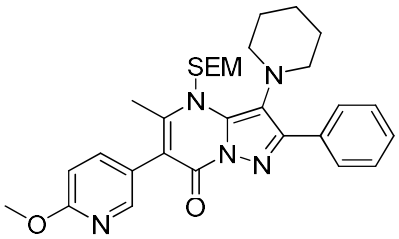
0,14 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Solvente y compuesto volátil se removieron al vacío. La mezcla se alcalinizó con solución de NaHCO3 hasta pH=8 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título 6-(4-metoxifenil)-2,3-difenil-5-(fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona.

[001741] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 7,41 - 7,68 (m, 14H), 7,22 - 7,36 (m, 6H), 4,06 (s, 3H). LC-MS: m/z 484,9 $(M+H)^+$.

[001742] Compuesto 358



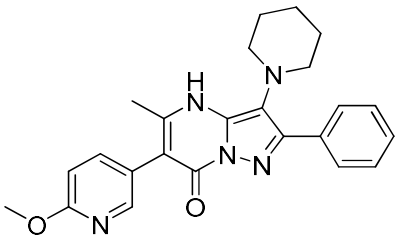
[001743] Etapa A: 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001744] Una suspensión de 6-bromo-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**Sintetizada en el esquema del compuesto 305**, 150 mg,

0,29 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (133 mg, 0,87 mmol), $PdCl_2$(dppf) (21 mg, 0,03 mmol) y Na_2CO_3 (61 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10 mL/1 mL) se agitó y se calentó hasta 85 °C durante 16 h bajo atmósfera de N2. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado oscuro se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con PE/EA (4/1), para obtener el producto deseado (40 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS: m/z 546,3 $(M+H)^+$.

[001745] Etapa B: 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona



[001746] La mezcla de 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-2-fenil-3-(piperidin-1-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (40 mg, 0,07 mmol) y HCl en MeOH (0,5 mol, 10 mL, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para obtener el producto deseado.

[001747] ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,47 (br. s., 1H), 8,12 (dd, *J*=1,6 Hz, 2,8 Hz, 3H), 7,67 (dd, *J*=2,4 Hz, 2,4 Hz, 1H),

7,50–7,40 (m, 3H), 6,90 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (t, *J*=4,8 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,67–1,50 (m, 6H). LC–MS: m/z 416,2 $(M+H)^+$.

[001748] Ejemplo 2Ensayo bioquímico

[001749] En la reacción catalizada por la enzima MAT2A, se convirtieron L–Met y ATP en SAM, fosfato inorgánico y difosfato inorgánico. La medición de la actividad enzimática de MAT2A se realizó por detección química directa del fosfato inorgánico después de la adición de ácido sulfúrico y molibdato de amonio a la mezcla de reacción enzimática, que formó de modo estequiométrico fosfomolibdato verde malaquita altamente cromogénico con un máximo de absorción de 620 a 650 nM. La concentración del fosfomolibddato verde malaquita producido en la reacción de detección se relaciona así directamente con la cantidad de producto generado por la enzima MAT2A. Existen múltiples kits comerciales para este método de detección y cuantificación de fosfato, como PyColorLock Gold (Innova Biosciences).

[001750] Se llevó a cabo una reacción típica en 50 µl de volumen final, que contenía tampón (Tris, pH 8,0, 50 mM de KCl, 15 mM de $MgCl_2$, 300 uM de EDTA, albúmina de suero bovino al 0,005% p/v) y 1 µg/ml de MAT2A. Los compuestos se

añadieron en 1 µl de DMSO a la concentración deseada; una curva de dosis-respuesta típica contenía diez puntos con dilución triple entre las concentraciones de compuesto. La mezcla de enzima MAT2a e inhibidor se preincubó durante 60 minutos a 25 °C; la reacción enzimática se inició con la adición de L-Met y ATP hasta una concentración final de 80 µM y 100 µM, respectivamente. La reacción se dejó proceder durante 60 minutos a temperatura ambiente, luego se mantuvo por adición de 13 µl de reactivo PyColor Lock. Después de otros 5 minutos de incubación a temperatura ambiente, 5 µl de estabilizante PyColor se añadieron y las reacciones se incubaron luego a 25 °C durante 25 minutos. La medición cuantitativa de producto obtenido se determinó por análisis espectrofotométrico a 623 nM y comparación con una curva estándar de fosfato.

[001751] La proteína recombinante MAT2A se expresó en células SF9 de insecto y se purificó por cromatografía por afinidad de quelato metálico, usando métodos bien conocidos en la técnica. Después de la expresión de células MAT2A con marca His6 se disrumpieron por 4 pasajes a través de un fluidizador M-Yl 10 Micro fluidizer (Microfluidics) fijado en 500 psi y luego se centrifugaron a 22000 rcf durante 20 min a 4 °C. El sobrenadante se cosechó y se cargó a 15cm/h en una columna Histrap FF 5*1 ml (GE) que se equilibró con

50 mM de Tris, 500 mM de NaCl, pH 7,4. Los contaminantes de células huésped se removieron por lavado de la columna con tampón de equilibración seguido por tampón de equilibración con contenido de 20 mM de imidazol y 60 mM de imidazol en línea de base. Se eluyó la proteína MAT2A por adición de buffer que contenía 250 mM de imidazol, se dializó en 50 mM de NaCl, 50 mM de Tris, pH 7,4, se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenó a −80 °C hasta usar.

[001752] Los compuestos que se muestran en las Tablas 1 y 2 se ensayaron en el ensayo anterior y se determinó que inhibían MAT2A con una IC_{50} de acuerdo con los siguientes puntajes: (**A**) menos de 100 nM, (**B**) entre 100 nm y 1 µM y (**C**) entre 1 µM y 10 µM, como se muestra en la Tabla 3 de abajo.

TABLA 3

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
203	A
204	A
205	A
206	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
207	A
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A
213	A
215	A
216	A
217	A
218	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
228	A
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	C
244	A
245	A
246	A
247	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
248	A
249	A
250	A
251	C
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
268	A
269	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
285	A
286	A
287	A
288	A
290	A

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
291	A
292	A
294	A
295	A
296	A
297	A
298	B
299	B
300	B
301	B
302	B
303	C
304	B
305	B
306	C
307	B
308	C
309	B
310	C
311	B

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
312	B
313	B
314	B
315	B
316	B
317	B
318	B
319	B
320	B
321	B
322	C
323	B
324	C
325	B
326	C
327	B
328	C
329	B
330	B
331	B

Compuesto N.°	**Puntaje de inhibición de MAT2A**
332	B
333	B
334	B
335	B
336	B
337	B
338	B
339	B
340	B
346	C
347	C
348	C
349	C
350	C
351	C
352	C
353	C
354	C
355	C
356	B

Compuesto N.°	Puntaje de inhibición de MAT2A
358	A

[001753] Ejemplo 3 Ensayo celular de acople objeto (SAM)

[001754] La medición de la actividad de MAT2A en células se realizó por cuantificación directa de la abundancia del producto de su actividad enzimática, SAM. Las células cancerosas se trataron con inhibidores candidatos de MAT2A durante un período de incubación apropiado y las células se lisaron luego usando un reactivo que inactivó cualquier actividad enzimática ulterior. Los metabolitos solubles que incluían SAM se recolectaron y se midió SAM propiamente dicho directamente a partir del lisado usando LC/MS cuantitativo.

[001755] Un ensayo típico se llevó a cabo usando una línea celular de carcinoma de colon HCT116 humano que se manipuló genéticamente para suprimir el gen MTAP (asequible en comercios de Horizon Discovery). Esta línea celular se utilizó porque se determinó que la pérdida del gen MTAP predice la sensibilidad a los inhibidores de MAT2A. Las células se plaquearon en placas de 96 pocillos a una densidad celular apropiada. Después de 24 horas, las células

se trataron luego con el inhibidor candidato de MAT2A. Antes de la adición a las células, el compuesto se diluyó primero en forma serial en DMSO, normalmente en una dilución serial de 3 veces con 10 puntos de dosis. El compuesto se transfirió luego a una placa de trabajo en medio de cultivo celular por adición de 5 µl de compuesto en DMSO a 495 µl de medio de cultivo celular. Esta reserva de trabajo luego se añadió a células a través de otra dilución quíntuple, por adición de 25 µl de reserva de trabajo a 100 µl de células en medio de cultivo. Después de la adición del compuesto, las células se incubaron a 37°C / 5% de CO_2 durante 4 hrs.

[001756] Para cuantificar los niveles de SAM después del tratamiento del compuesto, las células se lavaron generosamente una vez con tampón de carbonato de amonio (75 mM a pH 7,4), se colocaron en hielo seco y se lisaron con tampón de extracción de metabolitos (80% de metanol frío y 20% de ácido acético con 50 ng/ml de d3SAM deuterado). Después de la centrifugación a 4°C a 3200 rpm durante 30 minutos, se recogió el sobrenadante y se almacenó a −80°C hasta análisis por cromatografía líquida–espectrometría de masa (LC/MS). El análisis de LC/MS se llevó a cabo usando un Xevo TQS (Milford, MA) que operaba en modo de electronebulización positiva, con separación cromatográfica

usando una columna Waters Acquity BEH Amide. Se adquirieron múltiples datos de control de la reacción para SAM y d3SAM estándar, usando transiciones de MRM de 399,2/250,1 amu y 402,2/250,1 amu, respectivamente. En un análisis típico de LC/MS, la tasa de flujo inicial era de 0,5 ml/min de 25% de H_2O:ACN(95/5,v/v)–1% de FA –10 mM de NH_4OAc (fase móvil A), 75% de H_2O:ACN(5/95,v/v)–1% de FA –10 mM de NH_4OAc (fase móvil B), a 0,2 min 25 % de MA, a 0,5 min 65% de MA, a 1,1 min 25% de MA con un tiempo total de ejecución de 2,5 minutos.

[001757] Ejemplo 4Ensayo para la inhibición de la proliferación celular

[001758] Se evaluó el impacto del compuesto de ensayo sobre el crecimiento de células cancerosas por tratamiento de las células cancerosas con el compuesto durante 4 días y luego se midió la proliferación usando una lectura de proliferación celular a base de ATP (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

[001759] En un ensayo típico, se plaqueó un par isogénico de líneas celulares de carcinoma de colon HCT116 humano que varía únicamente en el estado de supresión de MTAP (HCT116 MTAP+/+ y HCT116 MTAP-/-) en placas de 96 pocillos con una densidad celular apropiada. Después de 24 horas, las células

se trataron luego con el inhibidor candidato de MAT2A. Antes de la adición a las células, el compuesto se diluyó primero en forma serial en DMSO, típicamente como una dilución serial triple con 10 puntos de dosis. El compuesto se transfirió luego a una placa de trabajo en medio de cultivo celular por adición de 5 µl de compuesto en DMSO a 495 µl de medio de cultivo celular. Esta reserva de trabajo luego se añadió a las células a través de una dilución quíntuple adicional, por adición de 25 µl de reserva de trabajo a 100 µl de células en medio de cultivo. Después de la adición del compuesto, se incubaron las células a 37°C / 5% de CO_2 durante 4 días.

[001760] Para medir la inhibición de proliferación celular, se dejó que las células se equilibraran a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se trataron con 125 µl de reactivo Cell Titer Glo. La placa se agitó luego durante 15 minutos para asegurar la mezcla completa y la lisis celular total. La señal luminiscente del reactivo Cell Titer Glo se midió luego usando un luminómetro a base de placas y se normalizó por medio de una curva estándar ATP. Esta medida de luminiscencia se convirtió en un índice de proliferación por sustracción de cada punto de datos de la luminiscencia ATP medida de una placa celular de control que se midió al momento del tratamiento con compuesto (es

decir, día 0). La actividad del compuesto luego se representó como un % de cambio en la proliferación respecto al control de DMSO dentro de la placa.