INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE HIDROCARBUROS DE ARILO (AHR) DE INDOL Y USOS DE LOS MISMOS

Antecedentes de la Invención

El receptor de hidrocarburos de arilo (AHR, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción que sin ligando existe en el estado inactivo en el citoplasma unido a HSP90. Luego de la unión al ligando, AHR se transloca al núcleo donde se dimeriza con ARNT formando un factor de transcripción funcional. AHR/ARNT se une a elementos de respuesta de dioxina (DRE) en el promotor de muchos genes donde modula la transcripción génica. Los genes regulados por AHR mejor documentados son los genes del citocromo P450 Cyp1b1 y Cyp1a1, en donde la activación de AHR aumenta en gran medida la expresión de estos genes. Por lo tanto, los niveles de ARNm de Cyp1b1 y Cyp1a1 son una lectura selectiva de la activación de AHR (revisado en Murray *et al.*, 2014).

Existen muchos agonistas exógenos y endógenos de AHR que activan el receptor. La clase de ligando exógeno mejor caracterizada son las dioxinas. Uno de los primeros ligandos endógenos que se caracteriza es la cinurenina, generada por TDO (Opitz 2011) o IDO (Mezrich 2010). La cinurenina es un metabolito estable en la vía IDO/TDO y es el producto de la degradación del triptófano. Se ha demostrado que la cinurenina activa AHR según lo medido por un aumento en los niveles de

ARNm Cyp1a1 y/o Cyp1b1 en varios tipos de células, junto con otros genes impulsados por DRE.

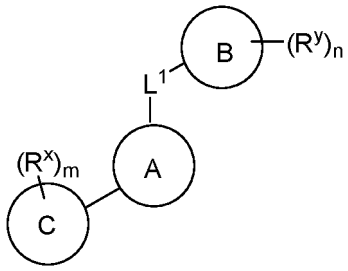
La activación de AHR tiene efectos pro-tumorales al actuar directamente sobre las células tumorales e indirectamente al causar inmunosupresión, por lo tanto, no permite que el propio sistema inmune del cuerpo ataque el tumor. Por ejemplo, la activación de AHR a través de varios ligandos conduce a una mayor expresión de FoxP3 y da como resultado una polarización de las células T CD4+ hacia un subconjunto supresor llamado células reguladoras T Foxp3+ (Tregs). Estas células T-reg inhiben la proliferación de células T activadas (Funatake 2005, otras referencias). Curiosamente, se ha demostrado que la cinurenina induce Tregs inmunosupresoras a través de AHR. Las cinurenina no afecta la generación de T-reg en células T nulas en AHR o cuando se agrega un antagonista de AHR (Mezrich). Además de las T-regs, la activación de AHR también conduce a la expansión de las células T Tr1 supresoras (Gandhi 2010). También se ha demostrado que la expresión de IDO está regulada por la activación de AHR tanto en las células tumorales como en las células T, lo que conduce a una mayor supresión inmune (Vogel). Es probable que también haya un papel para AHR en las células mieloides inmunosupresoras (Nguyen 2013). La supresión inmune a menudo se asocia con altos niveles de citocinas antiinflamatorias y hay evidencia de que AHR está involucrado

en la activación de muchas de estas citocinas, como IL-10 (Gandhi 2010, Wagage 2014).

Sigue habiendo una necesidad insatisfecha de desarrollar inhibidores de AHR para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas a los mismos.

Breve Descripción de la Invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de AHR. Tales compuestos tienen la fórmula general I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada variable es como se define y describe aquí.

Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociadas con AHR. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de AHR en fenómenos

biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de AHR *in vitro* o *in vivo*.

Breve Descripción de las Figuras

La figura **1** representa una gráfica que muestra la inhibición de los niveles de expresión de ARN de IL22 y cyp1a1 con un compuesto descrito aquí.

La figura **2** representa una gráfica que muestra la disminución de la proteína IL-22 (arriba) y el aumento de IL-2 (abajo) mediante el tratamiento de las células T activadas con un compuesto descrito aquí.

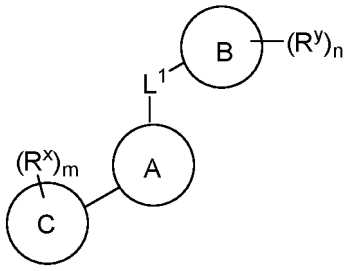
La figura **3** representa una gráfica que muestra el estudio de eficacia CT26 con un vehículo, un compuesto descrito en el presente documento, anti-PD-1 y una combinación de los mismos.

La figura **4** representa una gráfica que muestra el estudio de eficacia de B16-IDO con un vehículo, un compuesto descrito aquí, anti-PD-1 y una combinación de los mismos.

Descripción Detallada de la Invención

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

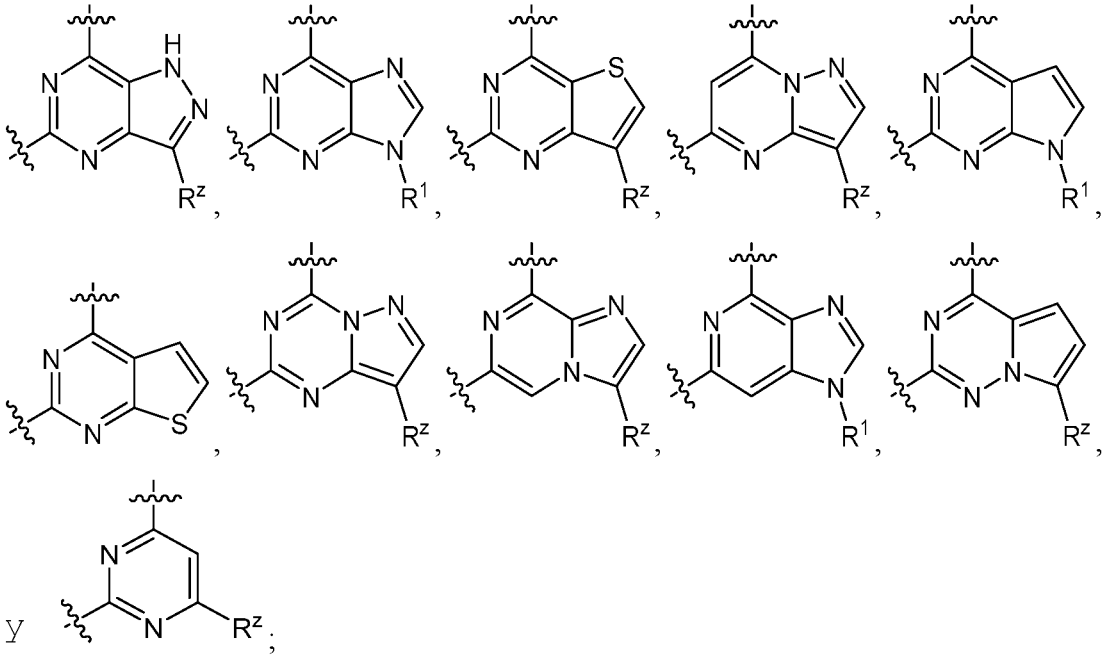
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona inhibidores de AHR. En algunas modalidades, tales compuestos incluyen aquellos de la fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

El Anillo A se selecciona de:



y ;

cada R^1 se selecciona independientemente de R, C(O)R, -C(O)OR, SO_2R, $C(O)N(R)_2$ o $-SO_2RN(R)_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico

monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno o R^x, R^y y R^z se seleccionan independientemente de R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, C(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, OC(O)$N(R)_2$, -N(R)SO_2R, -SO_2R$N(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R o SO_2R, o:

dos R^x en el mismo carbono se toman juntas para formar =O o =S; o:

dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S;

cada uno de m y n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

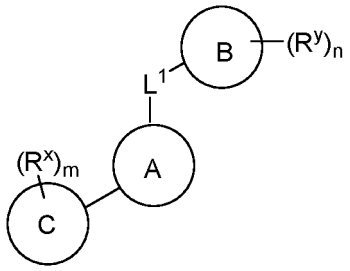
el Anillo B es fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo C es fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de C_{1-6} miembros opcionalmente sustituida en donde una unidad de metileno de L1 se reemplaza opcionalmente con -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O) O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-S$; y

-Cy- es un anillo monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico saturado bivalente, parcialmente insaturado o aromático de 8 a 10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

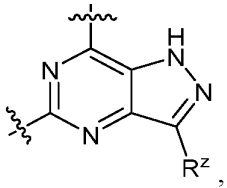
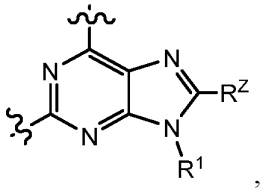
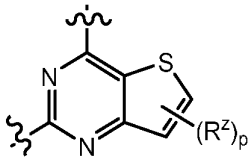
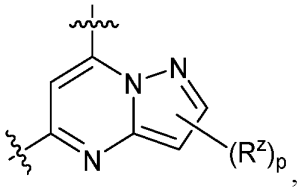
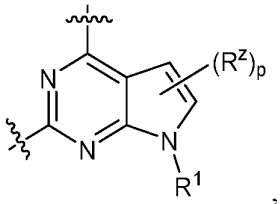
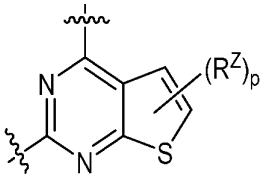
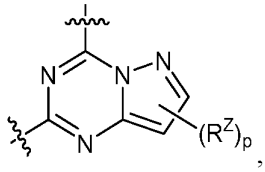
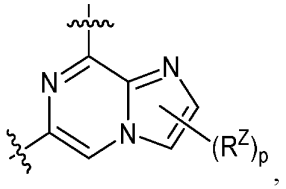
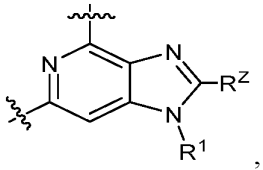
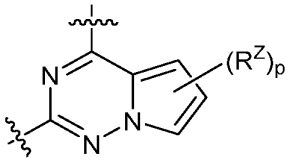
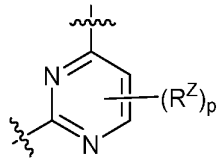
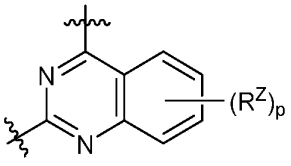
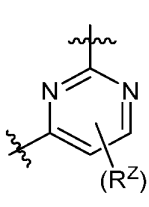
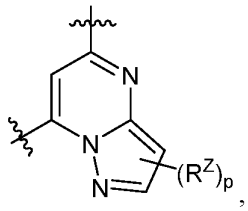
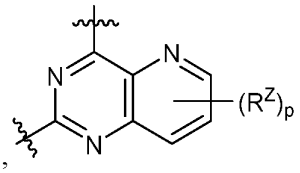
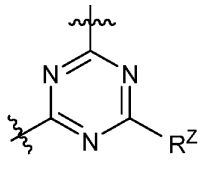
En algunas modalidades, la presente invención proporciona inhibidores de AHR, tales compuestos incluyen aquellos de la fórmula **I'**:



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

el Anillo A se selecciona de:

cada p es independientemente 0, 1 o 2, según lo permita la valencia;

cada R^1 se selecciona independientemente de R, C(O)R, -C(O)OR, SO_2R, $C(O)N(R)_2$ o $-SO_2RN(R)_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio o

un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo aromático, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos además del nitrógeno seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada uno o R^x, R^y y R^z se seleccionan independientemente de R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $OC(O)N(R)_2$, -$N(R)SO_2R$, -$SO_2RN(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o SO_2R, o:

dos R^x en el mismo carbono se toman juntas para formar =O o =S; o:

dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar

=O o =S;

cada uno de m y n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

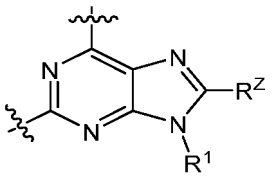
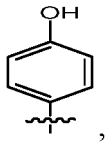
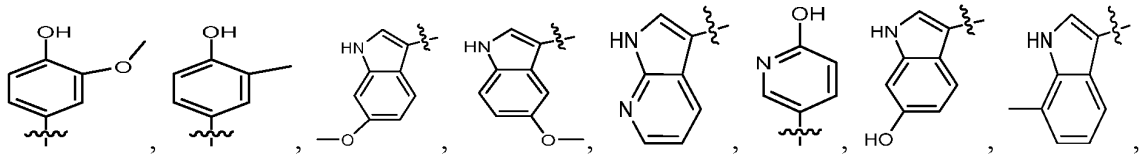
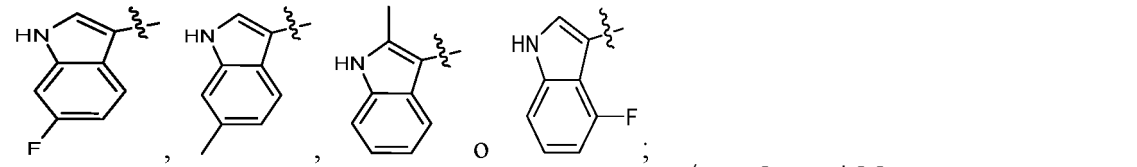
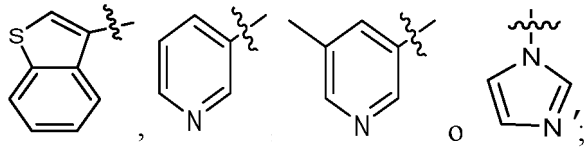
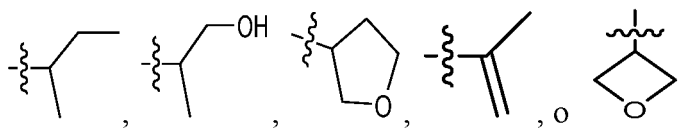
el Anillo B es fenilo, un anillo carbocíclico parcialmente insaturado o aromático bicíclico de 7-10 miembros, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico parcialmente insaturado o aromático de 12-15 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo C es fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

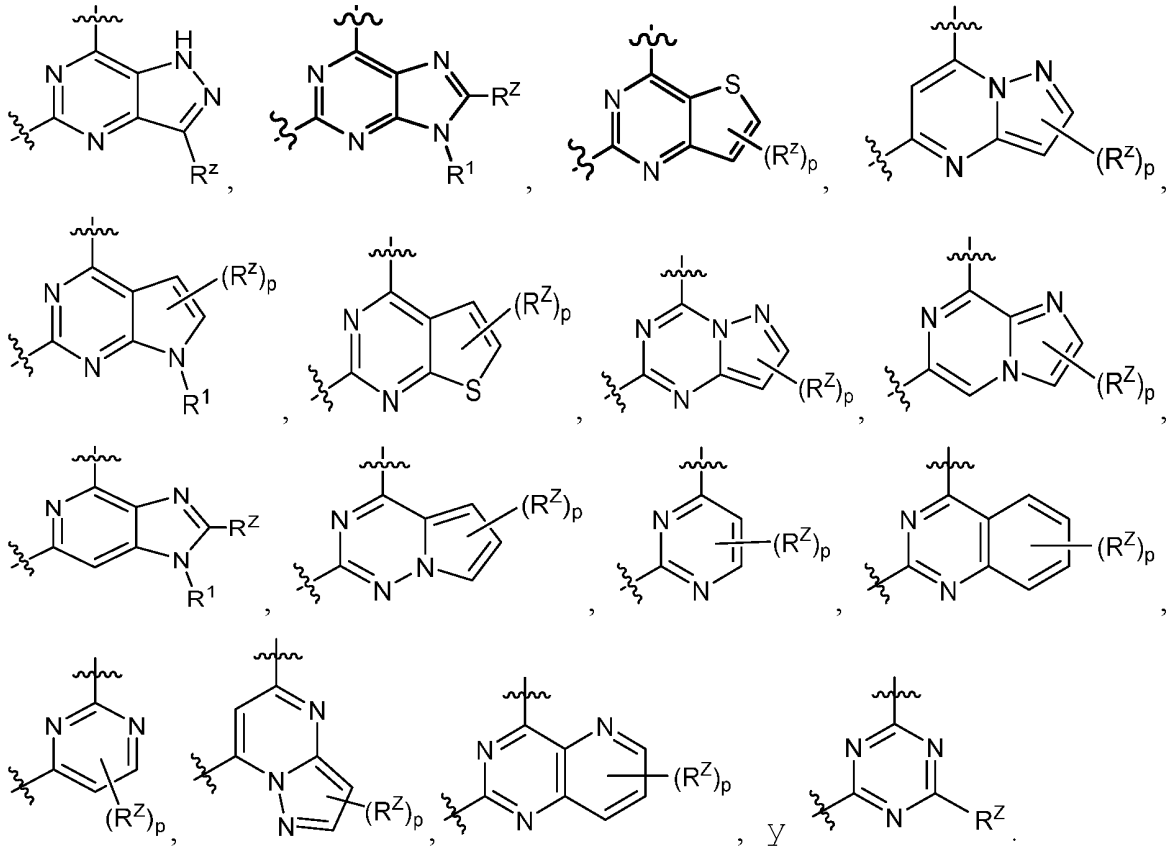
L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de C_{1-6} miembros opcionalmente sustituida en donde una unidad de metileno de L^1 se reemplaza opcionalmente con -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-S$; y

-Cy- es un anillo monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de

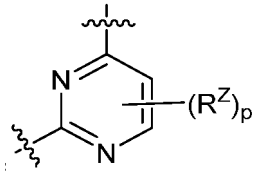
nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico saturado bivalente, parcialmente insaturado o aromático de 8 a 10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que cuando el anillo A sea  , el Anillo B no sea  ,  ,  , y/o el Anillo C no sea  , y/o R^1 no sea  .

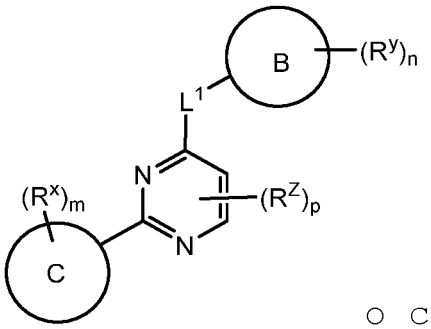
Como se definió generalmente anteriormente, el Anillo A se selecciona de:



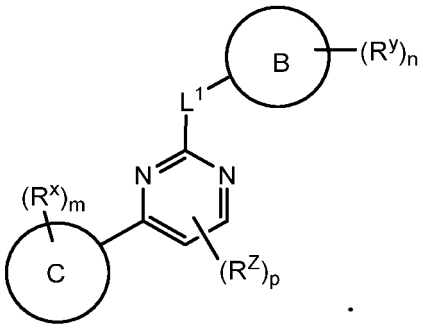
Un experto habitual en la materia comprenderá y apreciará fácilmente que existen múltiples orientaciones del Anillo A. Por ejemplo, y para mayor claridad, cuando el Anillo A se selecciona para ser



, se pueden prever modalidades mediante las cuales el Anillo A sea orientado en la fórmula **I** o fórmula **I'** como

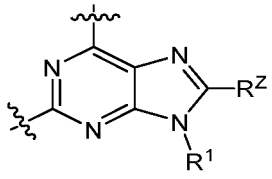


o como



. En consecuencia, ambas orientaciones de este tipo están contempladas por la presente invención.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que L^1 no sea $-NHCH_2CH_2-$. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que cuando el Anillo A sea,



, L^1 no sea $-NHCH_2CH_2-$.

2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en el presente documento. Como se usa en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Manual de Química y Física, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química

orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en otras modalidades más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico de C_3-

C_6 que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C_{1-4}. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C_{1-4} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

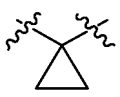
El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, el término "cadena de hidrocarburo bivalente de C_{1-8} (o C_{1-6}) saturado o insaturado, lineal o ramificado", se refiere a cadenas de alquileno, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

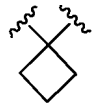
El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituido es un grupo polimetileno en donde uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:

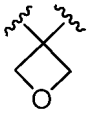


Como se usa en este documento, el término "ciclobutilenilo" se refiere a un grupo ciclobutilo bivalente de la siguiente estructura:



.

Como se usa en el presente documento, el término "oxetanilo" se refiere a un grupo oxetanilo bivalente de la siguiente estructura:



.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo".

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene tres a siete miembros del anillo.

El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En ciertas modalidades de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en donde un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos en el anillo; que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo,

naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitativos incluyen indolilo isoindolilo benzothienilo benzofuranilo dibenzofuranilo indazolilo benzimidazolilo benzthiazolilo quinolilo isoquinolilo cinolinilo ftalazinilo quinazolinilo quinoxalinilo 4H-quinolizinilo carbazolilo acridinilo fenazinilo fenotiazinilo fenoxazinilo tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto monocíclico estable de 5 a 7 miembros o un heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o

parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4 -dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o $^{+}$NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado a uno

o más más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define aquí.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser

igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos aquí.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede ser sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede ser sustituido con R°; $-CH=CHPh$, que puede ser sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridilo que puede ser sustituido con R°; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; -

$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; -(alquileno recto o ramificado de C_{1-4})O-$N(R^\circ)_2$; o -(alquileno recto o ramificado de C_{1-4})C(O)O-$N(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo mono- o bicíclico de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden sustituirse como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(haloR$^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; O(haloR$^\bullet$), $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, C(O)SR$^\bullet$, -(alquileno lineal o ramificado de C_{1-4})C(O)OR$^\bullet$, o $-SSR^\bullet$ en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o está precedido por "halo" solo

con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de arilo saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5 a 6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles adyacentes de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1-6} que puede ser sustituido como se define a continuación, o un anillo de arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de

R* incluyen halógeno, $-R^{\bullet}$, (halo$R^{\bullet}$), OH, $-OR^{\bullet}$, -O (halo$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ o $-NO_2$, en donde cada $R^{\bullet}$ no está sustituido o está precedido por "halo" es sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de arilo saturado, parcialmente insaturado o de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $S(O)_2R^{\dagger}$, $S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, o $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido o un anillo arilo saturado, parcialmente insaturado o insaturado no sustituido de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, tomadas junto con su (s) átomo (s) intermedio (s) forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo no sustituido de 3 a 12 miembros o 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $-R^{\bullet}$, (halo$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$,

-O(haloR•), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR•, $-NH_2$, -NHR•, $-NR•_2$ o NO_2, en donde cada R• no está sustituido o está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado aquí como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido

oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

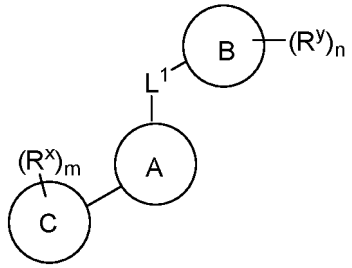
Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo de $C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo

inferior y sulfonato de arilo.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

3. Descripción de modalidades ejemplares:

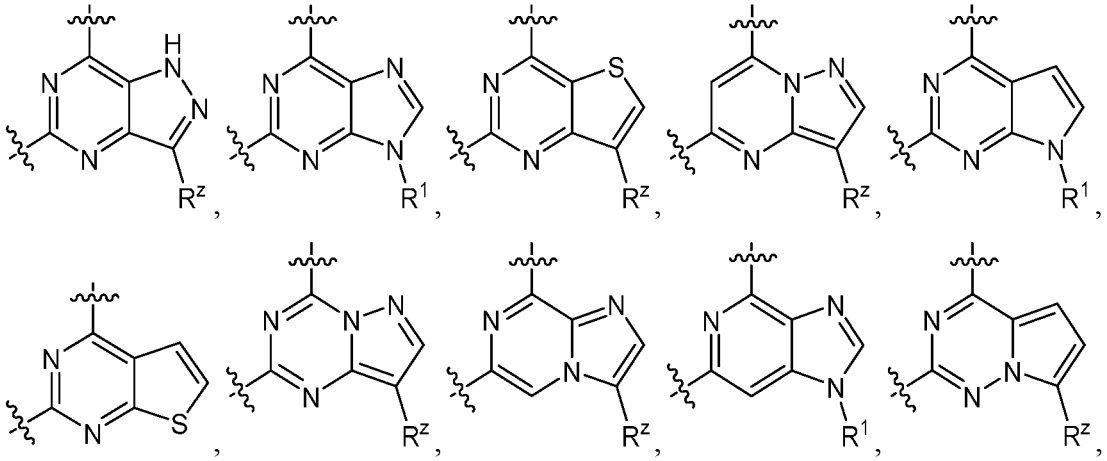
En ciertas modalidades, la presente invención proporciona inhibidores de AHR. En algunas modalidades, tales compuestos incluyen aquellos de la fórmula **I**:

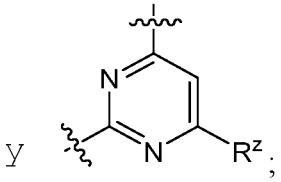


I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

el Anillo A se selecciona de:



y  ;

cada R^1 se selecciona independientemente de R, C(O)R, -C(O)OR, SO_2R, $C(O)N(R)_2$ o $-SO_2RN(R)_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio o

un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada uno o R^x, R^y y R^z se seleccionan independientemente de R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, C(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, OC(O)$N(R)_2$, -N(R)SO_2R, -SO_2R$N(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R o SO_2R, o:

dos R^x en el mismo carbono se toman juntas para formar =O o =S; o:

dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S;

cada uno de m y n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

el Anillo B es fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

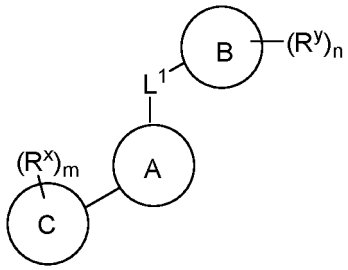
el Anillo C es fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de C_{1-6} miembros opcionalmente sustituida en donde una unidad metileno de L^1 se reemplaza opcionalmente con -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$S; y

-Cy- es un anillo monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 8-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona inhibidores de AHR, tales compuestos incluyen

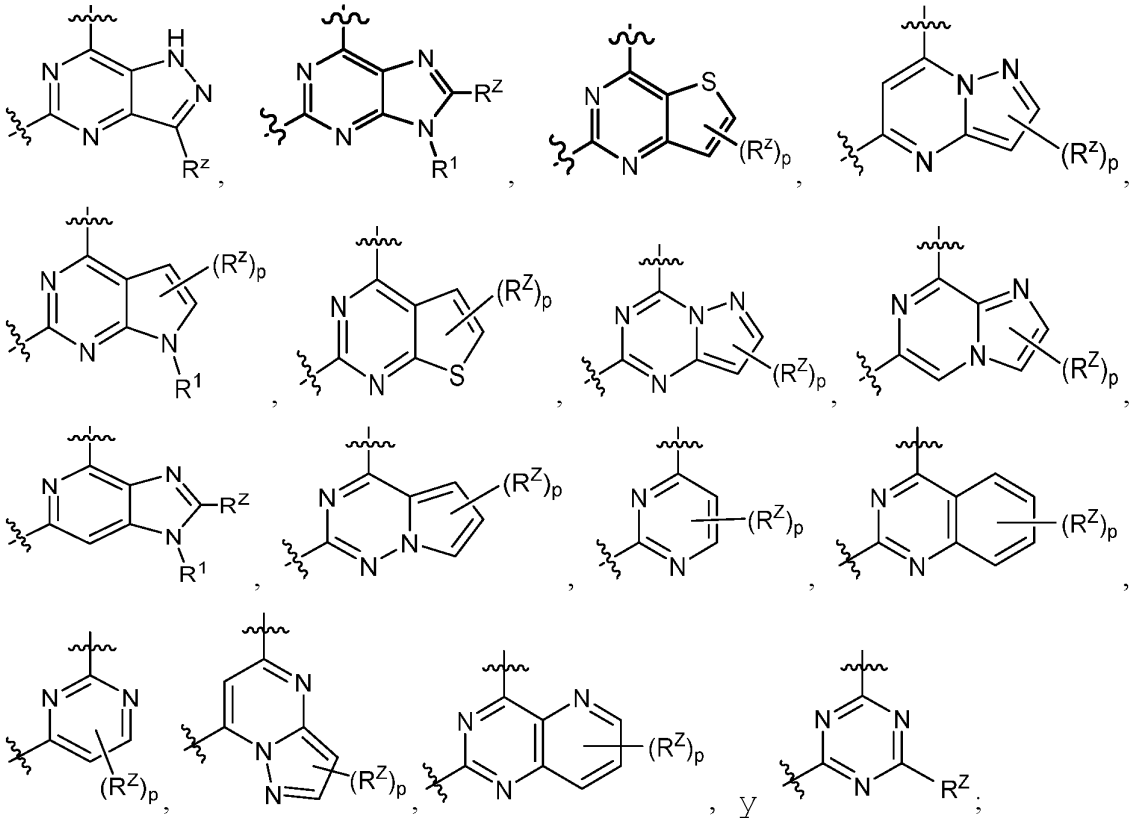
aquellos de la fórmula **I'**:



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el Anillo A se selecciona de:



cada p es independientemente 0, 1 o 2, según lo permita la valencia;

cada R^1 se selecciona independientemente de R, C(O)R, -C(O)OR, SO_2R, $C(O)N(R)_2$ o $-SO_2RN(R)_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo aromático, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos además del nitrógeno seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada uno o R^x, R^y y R^z se seleccionan independientemente de R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $OC(O)N(R)_2$, -$N(R)SO_2R$, -$SO_2RN(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o SO_2R, o:

dos R^x en el mismo carbono se toman juntas para formar =O o =S; o:

dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S;

cada uno de m y n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

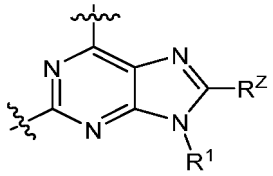
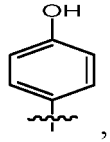
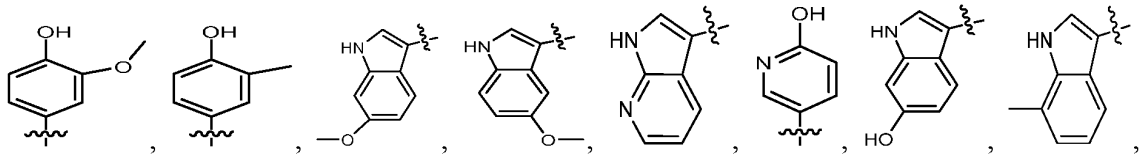
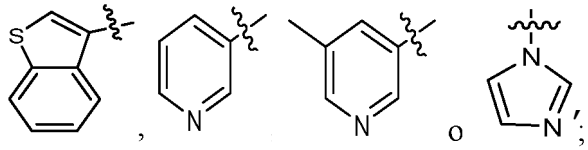
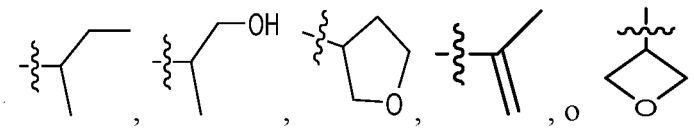
el Anillo B es fenilo, un anillo carbocíclico parcialmente insaturado o aromático bicíclico de 7-10 miembros, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico parcialmente insaturado o aromático de 12-15 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo C es fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

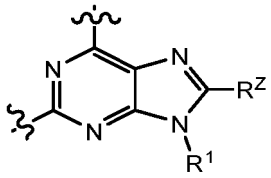
L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de C_{1-6} miembros opcionalmente sustituida en donde una unidad de metileno de L^1 se reemplaza opcionalmente con -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-$S; y

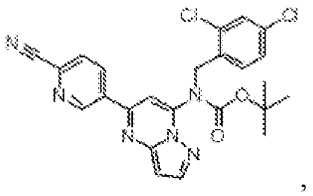
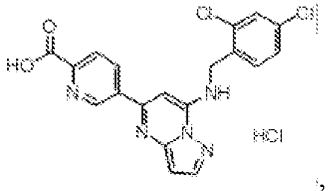
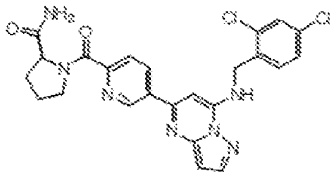
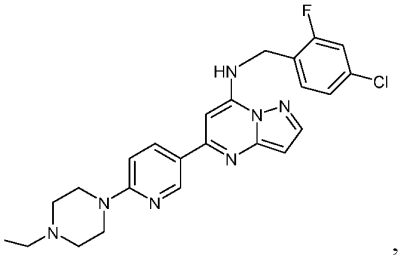
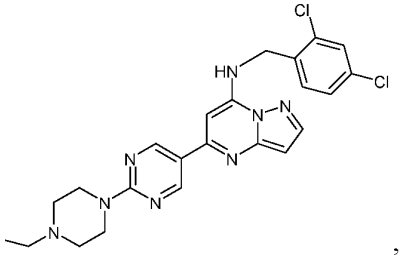
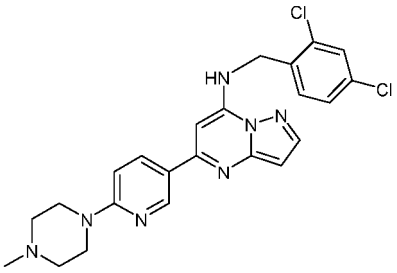
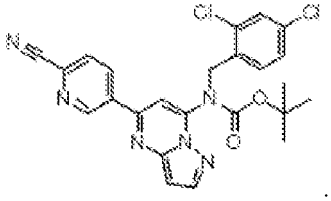
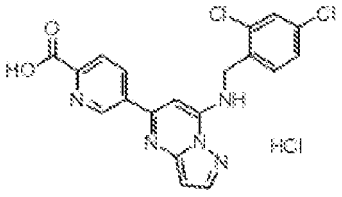
-Cy- es un anillo monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros que tiene

0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico saturado bivalente, parcialmente insaturado o aromático de 8 a 10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

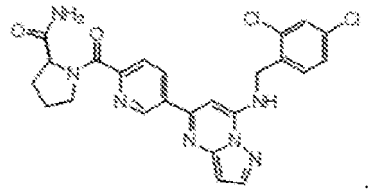
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que cuando el Anillo A sea  , el Anillo B no sea  ,  ; y/o el Anillo C no sea  ; y/o R^1 no sea  .

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que L^1 no sea $-NHCH_2CH_2-$. En algunas modalidades,

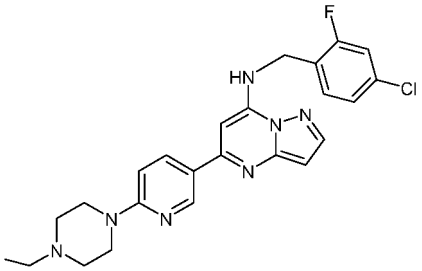
la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que cuando el Anillo A sea  , L^1 no sea $-NHCH_2CH_2-$.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** o fórmula **I'**, con la condición de que el compuesto sea distinto de:  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es distinto de  . En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es distinto de 

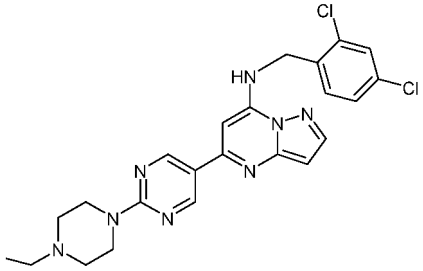
En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es distinto de



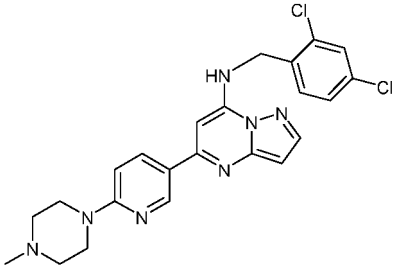
. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es distinto de



. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es distinto de



. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es distinto de



.

Como se definió generalmente anteriormente, R^1 es R, C(O)R, -C(O)OR, SO_2R, $C(O)N(R)_2$ o $-SO_2RN(R)_2$. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es R. En algunas modalidades, R^1 es C(O)R. En algunas modalidades,

R^1 es -C(O)OR. En algunas modalidades, R^1 es SO_2R. En algunas modalidades, R^1 es $C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^1 es -$SO_2RN(R)_2$. En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es deuterio. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 se selecciona de los representados en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, cada R^x es independientemente R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $OC(O)N(R)_2$, -N(R)SO_2R, -$SO_2RN(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o SO_2R, o dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S. En algunas modalidades, cada R^x es igual. En algunas modalidades, cada R^x es diferente. En algunas modalidades, R^x es hidrógeno. En algunas modalidades, R^x es R. En algunas modalidades, R^x es halógeno. En algunas modalidades, R^x es ciano. En algunas modalidades, R^x es nitro. En algunas modalidades, R^x es -OR. En algunas modalidades, R^x es -SR. En algunas modalidades, R^x es -$N(R)_2$. En algunas modalidades, R^x es -N(R)C(O)R. En algunas modalidades, R^x es $C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^x es -C(O)N(R)OR. En algunas modalidades, R^x es -N(R)C(O)$N(R)_2$. En algunas modalidades, R^x es -N(R)C(O)OR. En algunas modalidades, R^x es -$OC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^x es -N(R)SO_2R. En algunas modalidades, R^x es -$SO_2RN(R)_2$. En algunas

modalidades, R^x es C(O)R. En algunas modalidades, R^x es -C(O)OR. En algunas modalidades, R^x es -CO (O)R. En algunas modalidades, R^x es -S(O)R. En algunas modalidades, R^x es SO_2R. En algunas modalidades, dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S. En algunas modalidades, R^x es hidrógeno. En algunas modalidades, R^x es deuterio. En algunas modalidades, R^x es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^x se selecciona de las representadas en la Tabla 1,más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, cada R^y es independientemente R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -N(R)C(O)R, C(O)$N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)$N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, OC(O)$N(R)_2$, -N(R)SO_2R, -SO_2R$N(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o SO_2R, o dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S. En algunas modalidades, cada R^y es igual. En algunas modalidades, cada R^y es diferente. En algunas modalidades, R^y es hidrógeno. En algunas modalidades, R^y es R. En algunas modalidades, R^y es halógeno. En algunas modalidades, R^y es ciano. En algunas modalidades, R^y es nitro. En algunas modalidades, R^y es -OR. En algunas modalidades, R^y es -SR. En algunas modalidades, R^y es -$N(R)_2$. En algunas modalidades, R^y es -C(O)N(R)OR. En algunas modalidades, R^y es -N(R)C(O)R. En algunas modalidades, R^y es C(O)$N(R)_2$. En algunas modalidades, R^y es -N(R)C(O)$N(R)_2$. En algunas modalidades, R^y es -N(R)C(O)OR. En algunas

modalidades, R^y es $-OC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^y es $-N(R)SO_2R$. En algunas modalidades, R^y es $-SO_2RN(R)_2$. En algunas modalidades, R^y es C(O)R. En algunas modalidades, R^y es -C(O)OR. En algunas modalidades, R^y es -CO (O)R. En algunas modalidades, R^y es -S(O)R. En algunas modalidades, R^y es SO_2R. En algunas modalidades, dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S. En algunas modalidades, R^y es hidrógeno. En algunas modalidades, R^y es deuterio. En algunas modalidades, R^y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^y se selecciona de las representadas en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, cada R^z es independientemente R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, o SO_2R. En algunas modalidades, R^z es hidrógeno. En algunas modalidades, R^z es R. En algunas modalidades, R^z es halógeno. En algunas modalidades, R^z es ciano. En algunas modalidades, R^z es nitro. En algunas modalidades, R^z es -OR. En algunas modalidades, R^z es -SR. En algunas modalidades, R^z es $-N(R)_2$. En algunas modalidades, R^z es -C(O)N(R)OR. En algunas modalidades, R^z es -N(R)C(O)R. En algunas modalidades, R^z es $C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^z es $-N(R)C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^z es -N(R)C(O)OR. En algunas modalidades, R^z es $-OC(O)N(R)_2$. En

algunas modalidades, R^z es $-N(R)SO_2R$. En algunas modalidades, R^z es $-SO_2RN(R)_2$. En algunas modalidades, R^z es C(O)R. En algunas modalidades, R^z es $-C(O)OR$. En algunas modalidades, R^z es $-CO(O)R$. En algunas modalidades, R^z es $-S(O)R$. En algunas modalidades, R^z es SO_2R. En algunas modalidades, R^z es hidrógeno. En algunas modalidades, R^z es deuterio. En algunas modalidades, R^z es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}. En algunas modalidades, R^z se selecciona de las representadas en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p se selecciona de las representadas en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, n es 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5. En algunas modalidades, n se selecciona de las representadas en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, m es 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3. En algunas modalidades, m es 4. En algunas modalidades, m es 5. En algunas modalidades, m se selecciona de las representadas

en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, el Anillo B es fenilo, un anillo carbocíclico parcialmente insaturado o aromático bicíclico de 7-10 miembros, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico parcialmente insaturado o aromático de 12-15 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo carbocíclico aromático o parcialmente insaturado bicíclico de 7-10 miembros. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo tricíclico parcialmente insaturado o aromático de 12-15 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el Anillo B es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo B es tienilo,

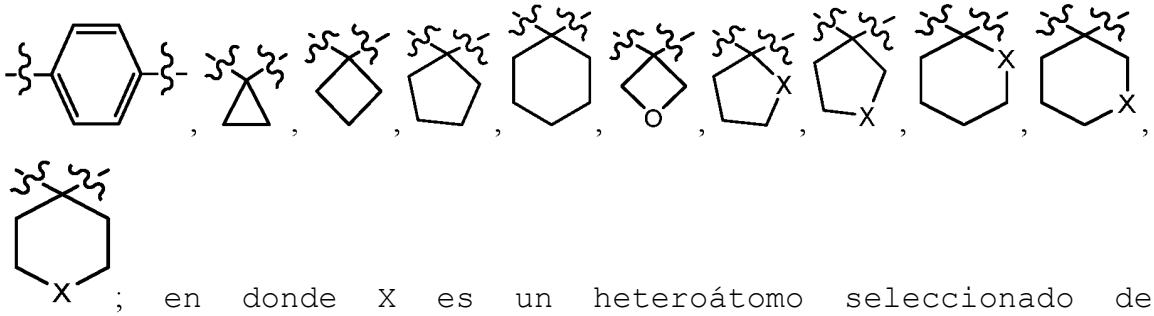
furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo o pteridinilo, indolicarl, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. En algunas modalidades, el Anillo B se selecciona de los representados en la Tabla 1, más adelante.

Como se definió generalmente anteriormente, el Anillo C es fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo,

isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo o pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. En algunas modalidades, el Anillo C se selecciona de los representados en la Tabla 1, más adelante.

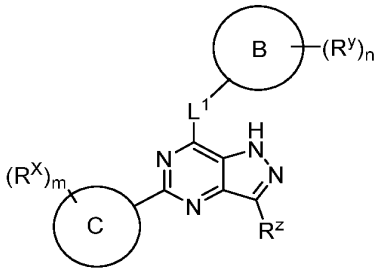
Como se definió generalmente anteriormente, L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de C_{1-6} miembros opcionalmente sustituida en donde una unidad de metileno de L^1 se reemplaza opcionalmente con -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-S$. En algunas modalidades, L^1 es un enlace covalente. En algunas modalidades, L^1 es una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, L^1 es -Cy-. En algunas modalidades, L^1 es fenileno, heterociclileno, heteroarileno, ciclopropileno, ciclobutilenilo, ciclopentileno, ciclohexileno u oxetanilo. En algunas modalidades, L^1 es -NR-. En algunas modalidades, L^1 es $-N(CH_2)_2-$. En algunas modalidades, L^1 se selecciona de las representadas en la Tabla 1, más adelante.

En algunas modalidades, -Cy- es fenileno, heterociclileno, heteroarileno, ciclopropileno, ciclobutilenilo, ciclopentileno, ciclohexileno y oxetanilo. En algunas modalidades, -Cy- se selecciona de:

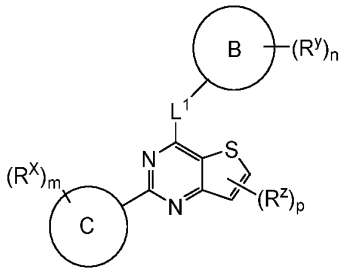


; en donde X es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, -Cy- se selecciona de las representadas en la Tabla 1, más adelante.

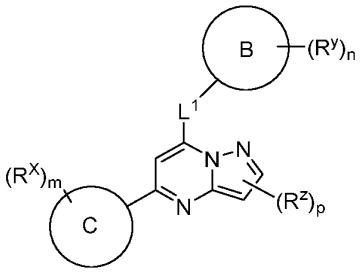
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, **I-j**, **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n**, **I-o** e **I-p**:



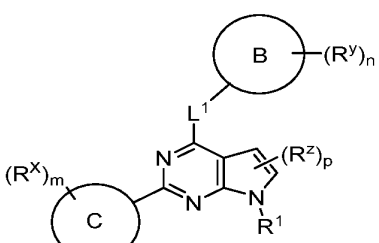
I-a

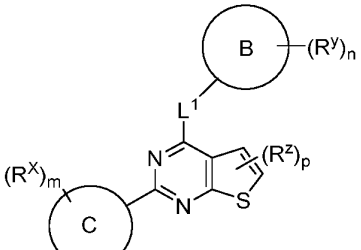


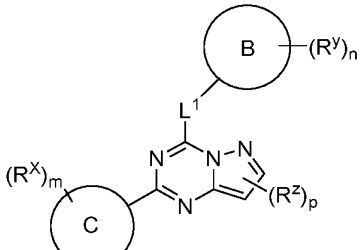
I-b

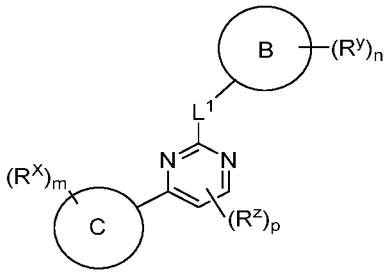


I-c

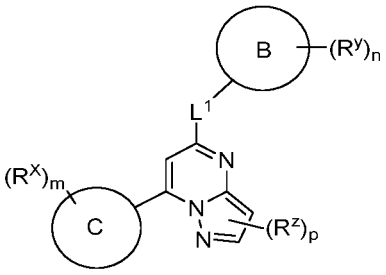




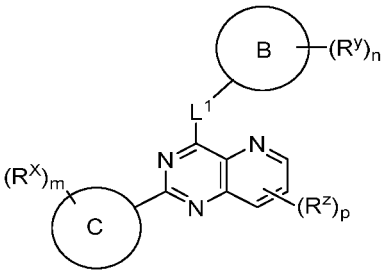




I-m

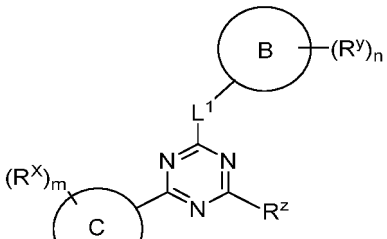


I-n



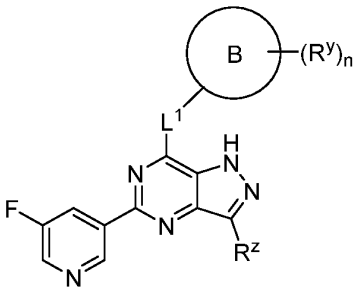
I-o

y

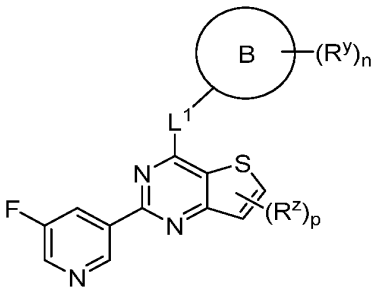


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

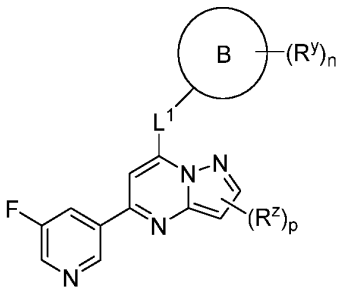
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, **II-j**, **II-k**, **II-l**, **II-m**, **II-n**, **II-o** y **II-p**:



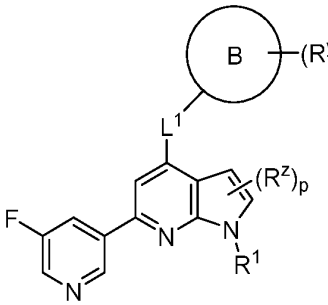
II-a



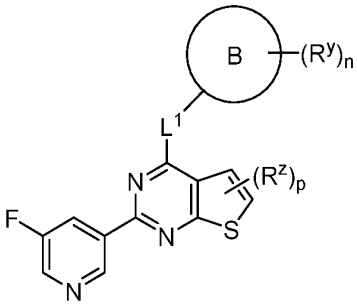
II-b



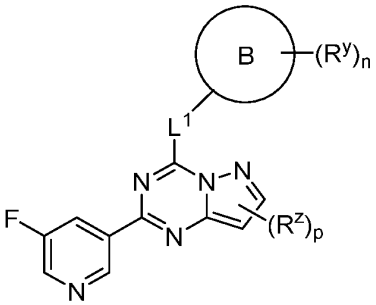
II-c



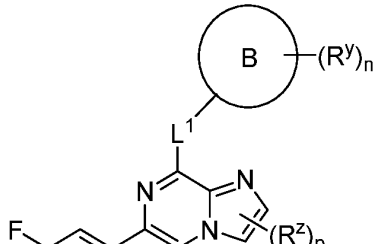
II-d

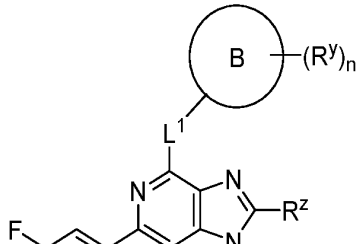


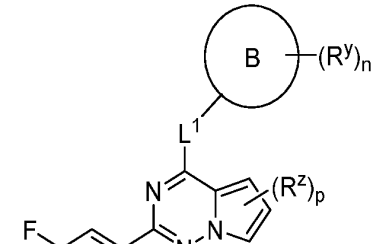
II-e



II-f



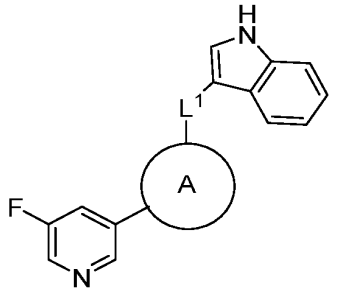




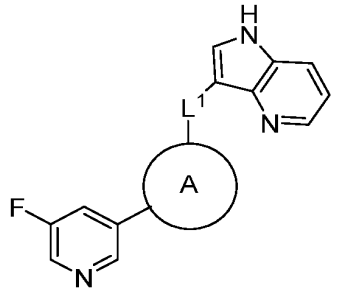
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente

documento, tanto individualmente como en combinación.

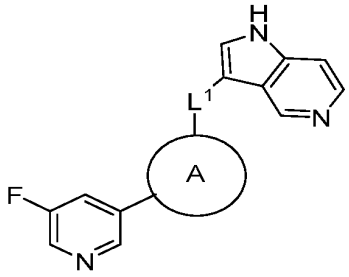
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, **III-j**, **III-k**, **III-l**, **III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p**, **III-q**, **III-r**, **III-s**, **III-t**, **III- u**, **III-v**, **III-w**, **III-x**, **III-y**, **III-z**, **III-aa**, **III-bb**, **III-cc**, **III-dd**, **III-ee**, **III-ff**, **III-gg**, **III-hh**, **III-ii**, **III-jj** y **III-kk**:



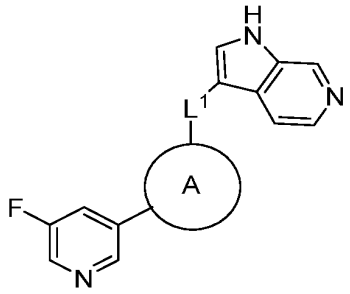
III-a



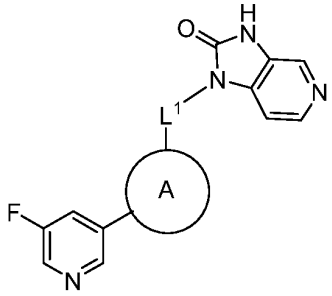
III-b



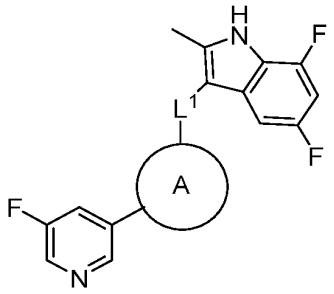
III-c



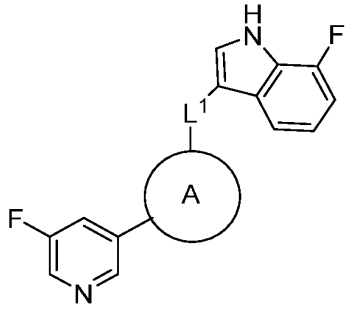
III-d



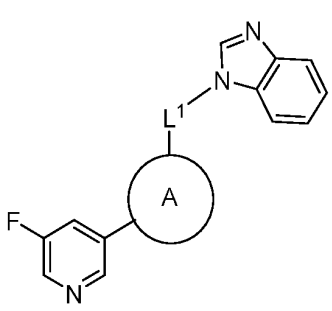
III-e



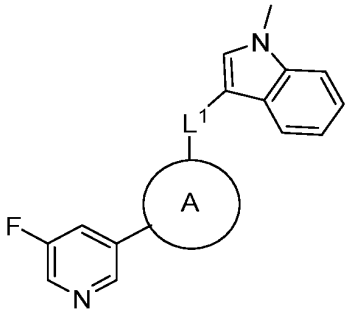
III-f



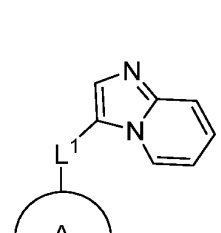
III-g

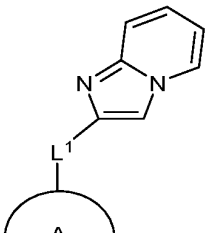


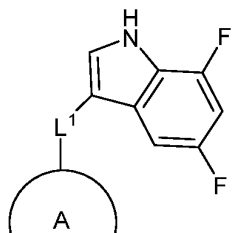
III-h

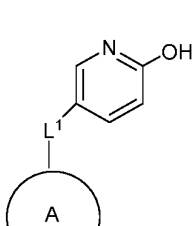


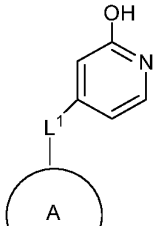
III-i

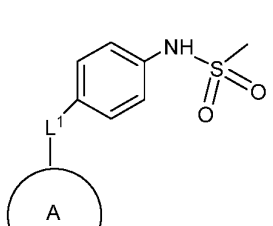




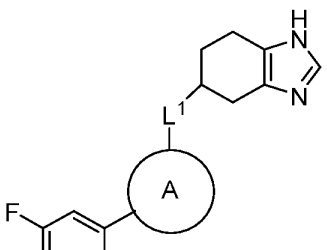



N
OH
L1
A

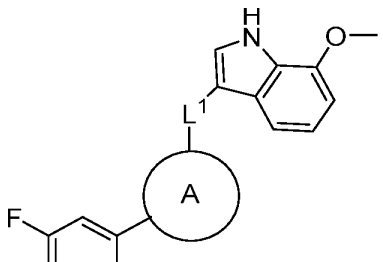

OH
N
L1
A


NH
S
O
O
L1
A

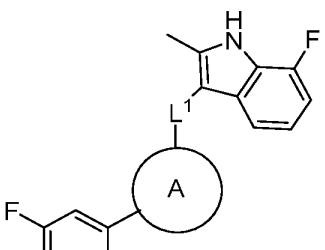
III-ee



III-ff

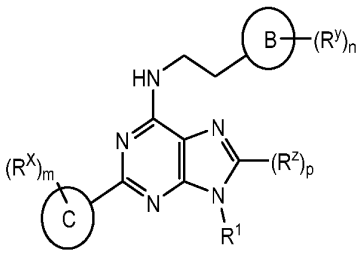


III-gg

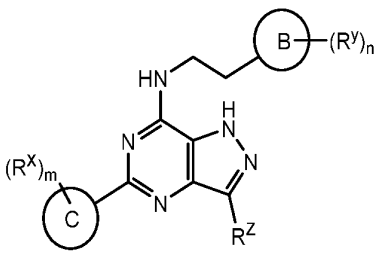


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

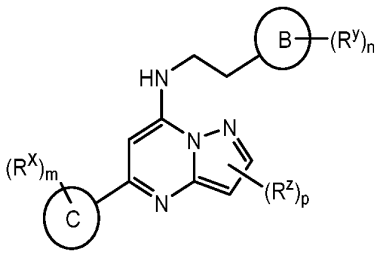
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i**, **IV-j**, **IV-k**, **IV-l**, **IV-m**, **IV-n**, **IV-o**, **IV-p** y **IV-q**:



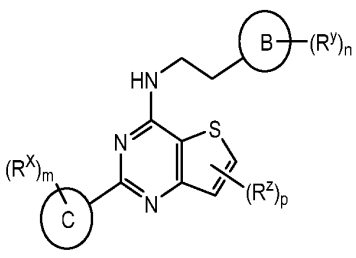
IV-a

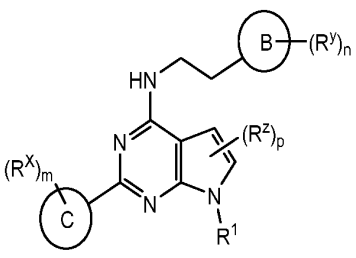


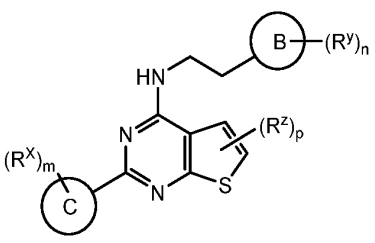
IV-b



IV-c



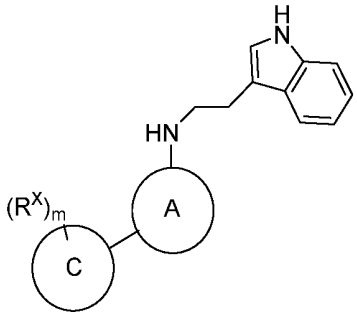




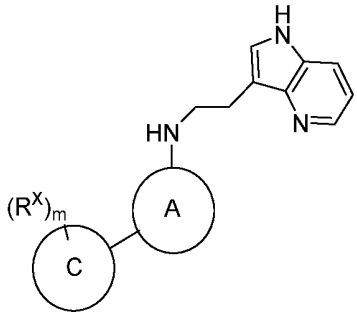
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula

I', arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

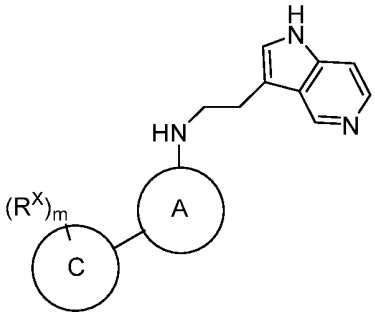
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i**, **V-j**, **V-k** y **V-l**:



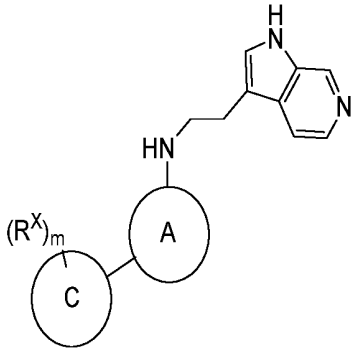
V-a



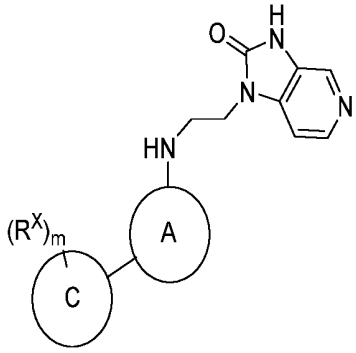
V-b



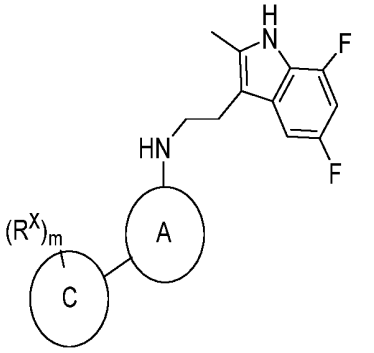
V-c



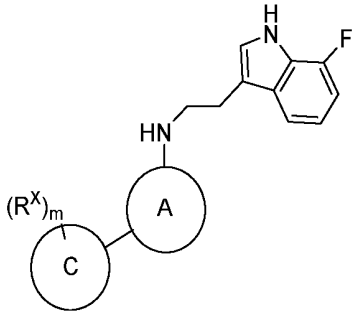
V-d



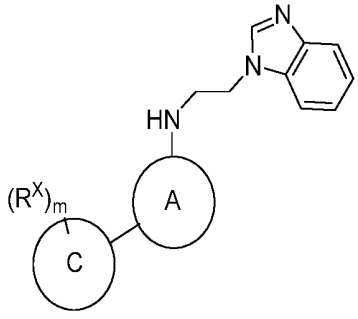
V-e



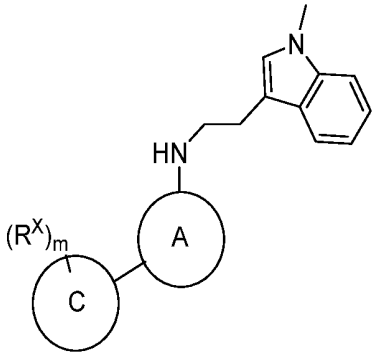
V-f



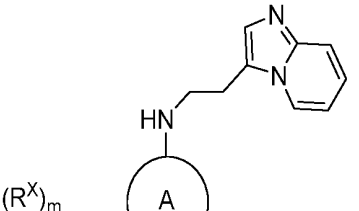
V-g

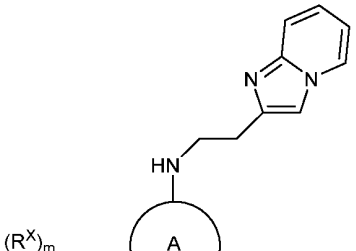


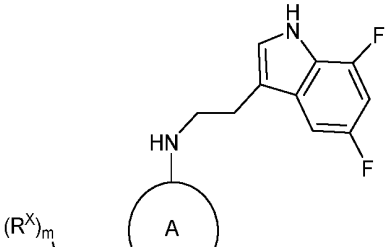
V-h



V-i

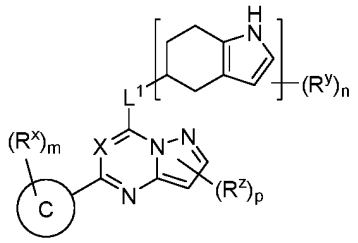




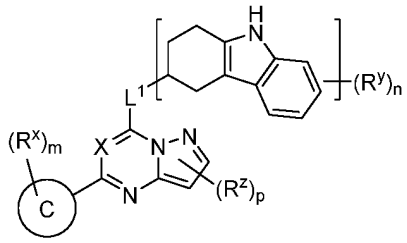


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

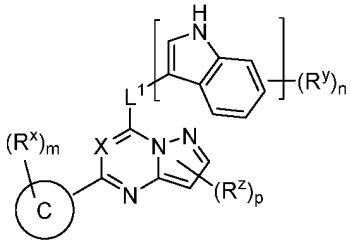
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e** y **VI-f**:



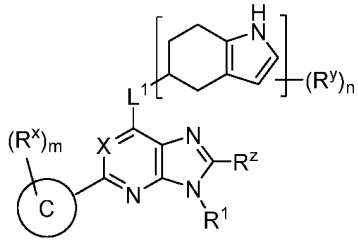
VI-a



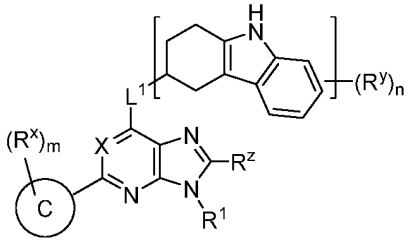
VI-b



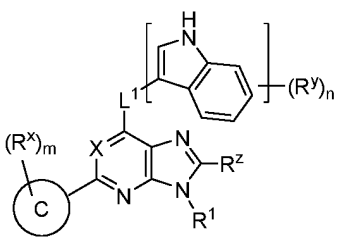
VI-c



VI-d



VI-e y

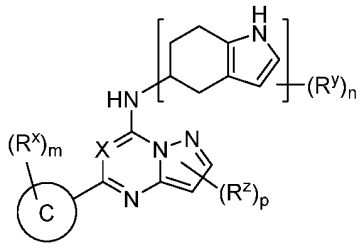


VI-f ;

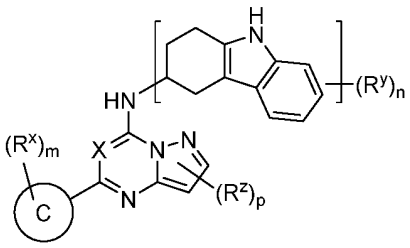
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en

el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

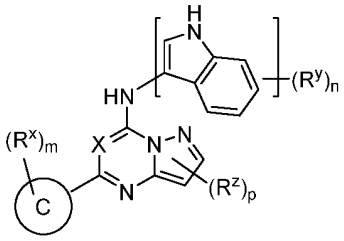
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **VII-a**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, **VII-e**, **VII-f** y **VII-g**:



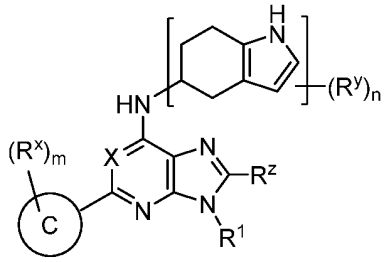
VII-a



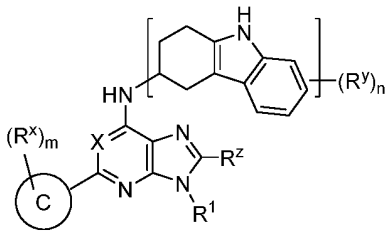
VII-b



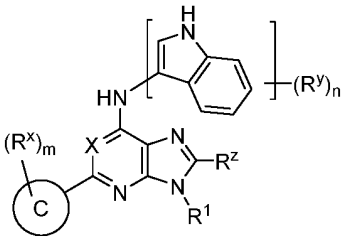
VII-c



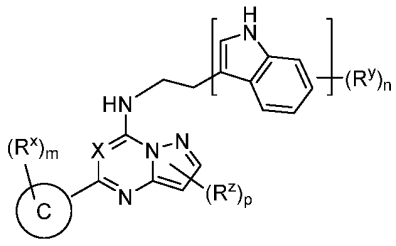
VII-d



VII-e



VII-f y



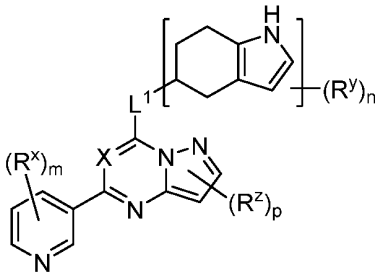
;

VII-g

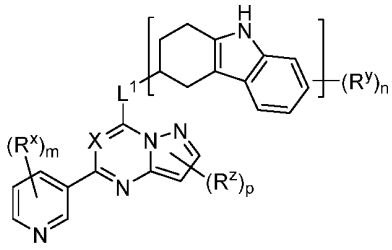
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la

fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

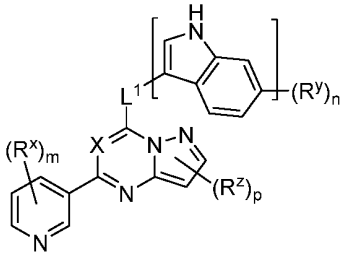
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e** y **VIII-f**:



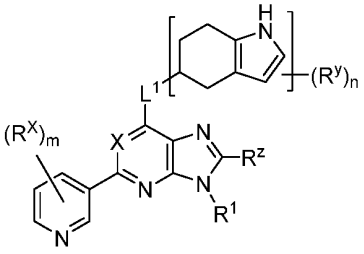
VIII-a



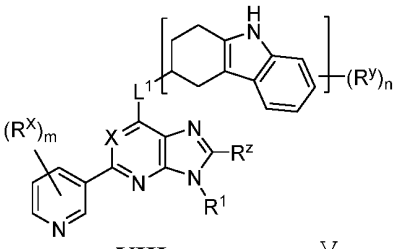
VIII-b



VIII-c

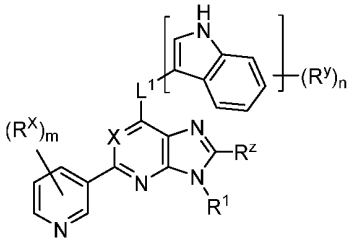


VIII-d



VIII-e

y

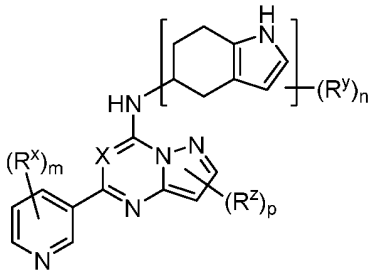


VIII-f

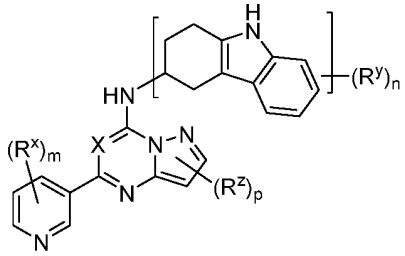
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

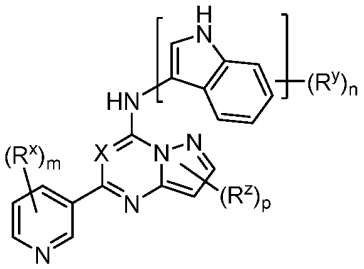
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **IX-a**, **IX-b** y **IX-c**:



IX-a



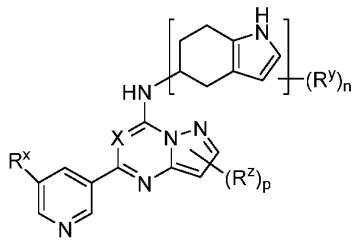
IX-b y



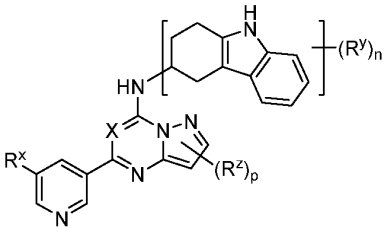
IX-c ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

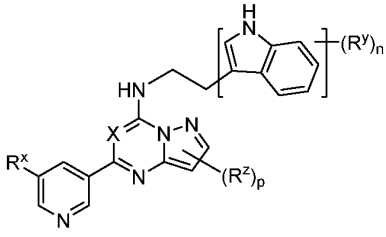
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, **X-g**, **X-h** y **X-i**:



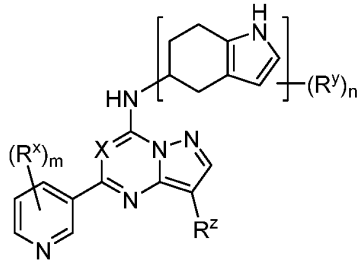
X-a



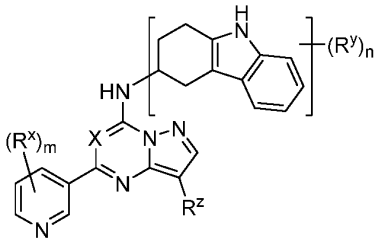
X-b



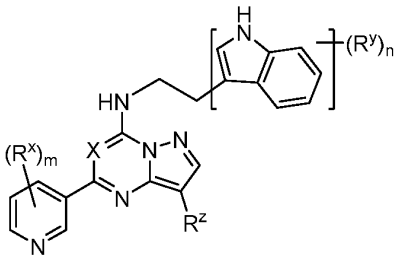
X-c



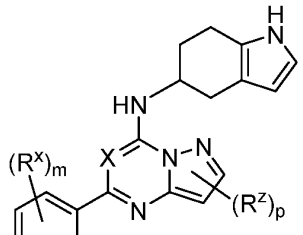
X-d

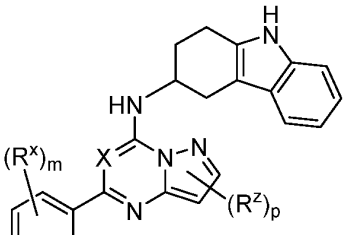


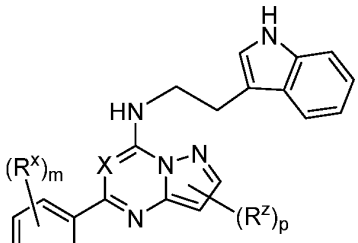
X-e



X-f



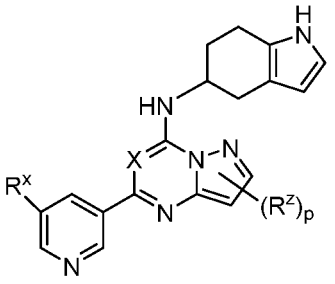




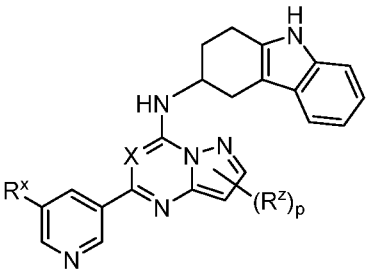
y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

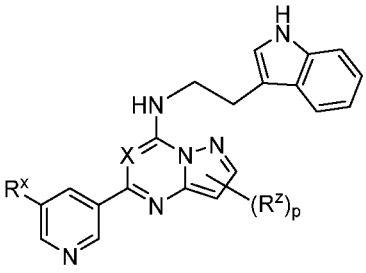
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f**, **XI-g**, **XI-h** y **XI-i**:



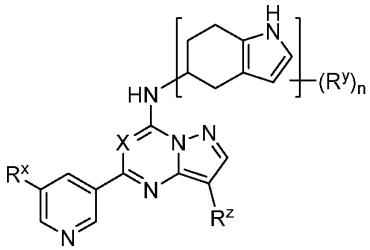
XI-a



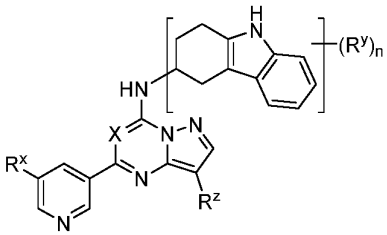
XI-b



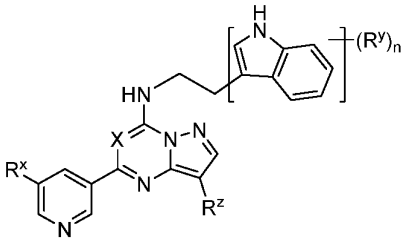
XI-c



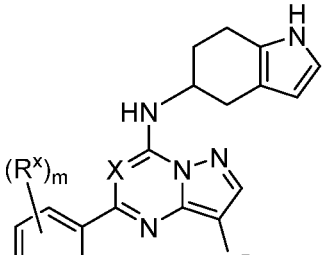
XI-d

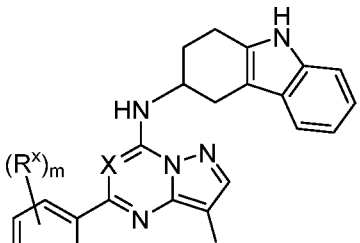


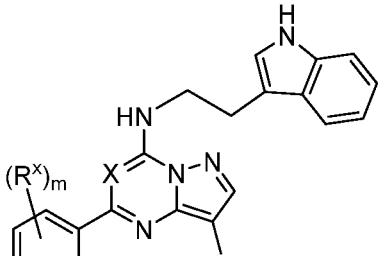
XI-e



XI-f

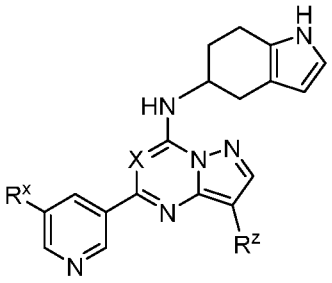




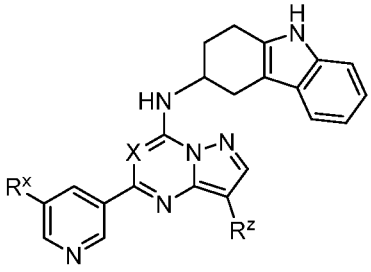


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

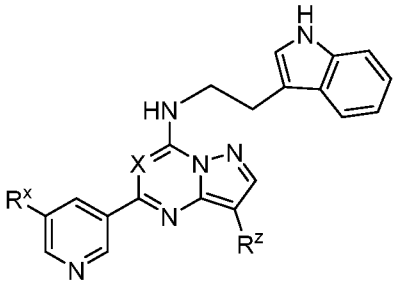
En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas **XII-a**, **XII-b** y **XI-c**:



XII-a



XII-b y

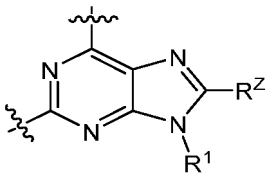


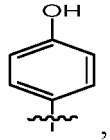
XII-c ;

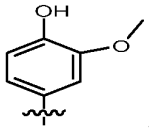
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde X es N o CH; en donde cada variable es como se define en el presente documento y se describe en modalidades para la fórmula **I** y la fórmula **I'**, arriba, o se describe en las modalidades en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

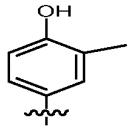
En algunas modalidades, la presente invención

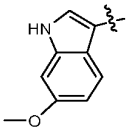
proporciona un compuesto de la fórmula **I** y fórmula **I'** siempre que cuando el Anillo A sea

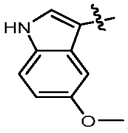


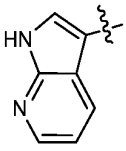
, el Anillo B no sea 

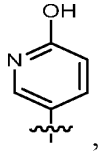
, 

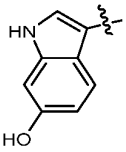
, 

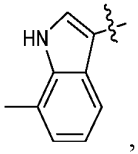
, 

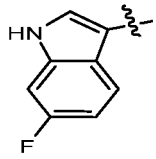
, 

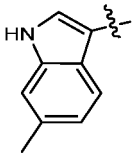
, 

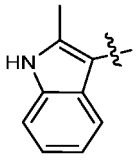
, 

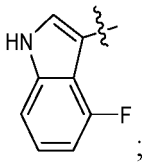
, 

, 

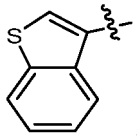
, 

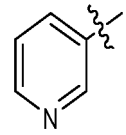
, 

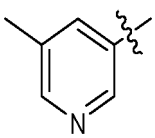
, 

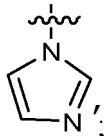
o 

; y/o el Anillo C no sea

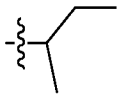


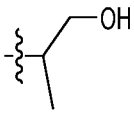
, 

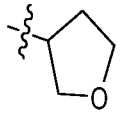
, 

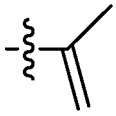
o 

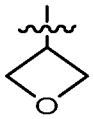
; y/o R^1 no sea



, 

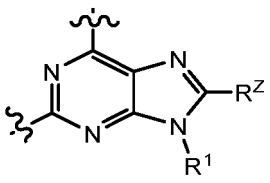
, 

, 

, o 

.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** y fórmula **I'** siempre que L^1 no sea $-NHCH_2CH_2-$. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I** y fórmula **I'** siempre que cuando el Anillo A sea

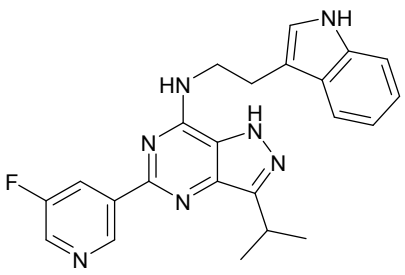
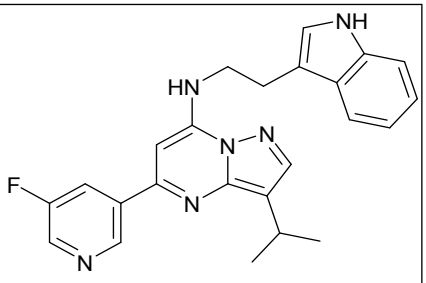
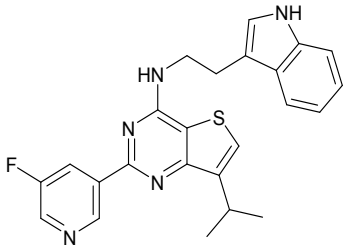
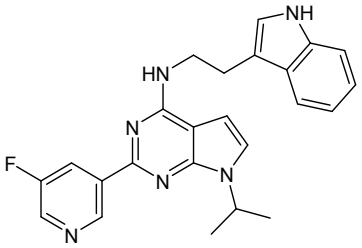
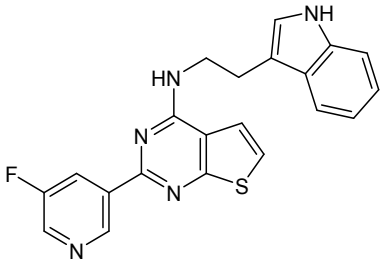
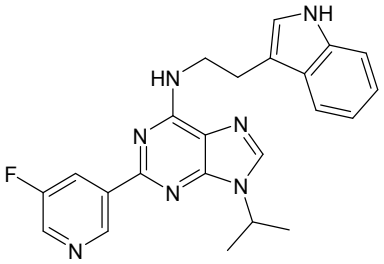
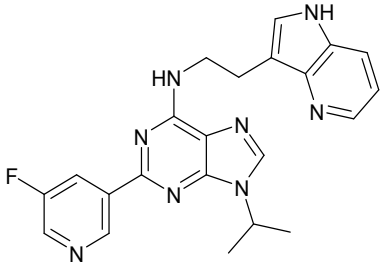
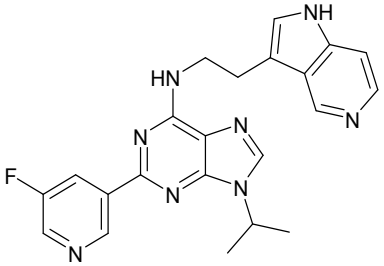
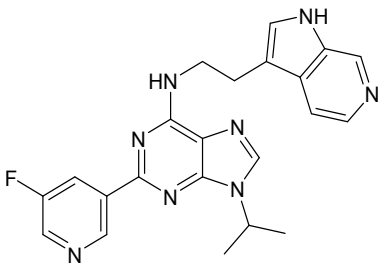
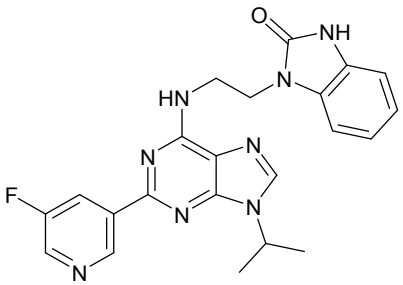


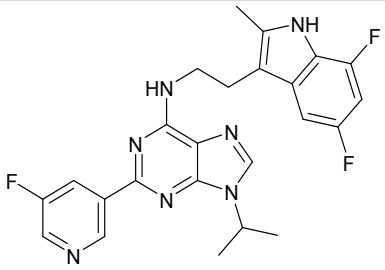
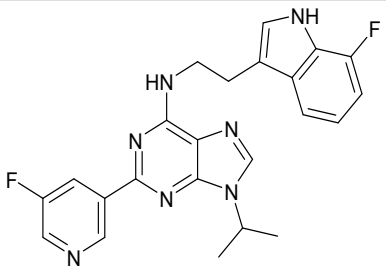
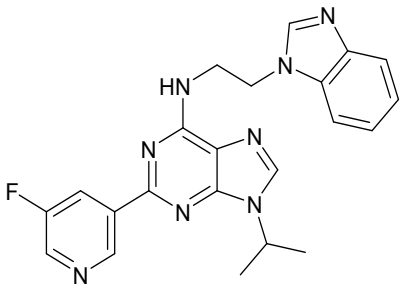
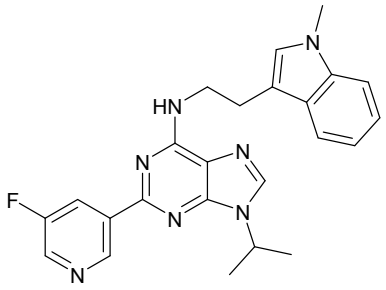
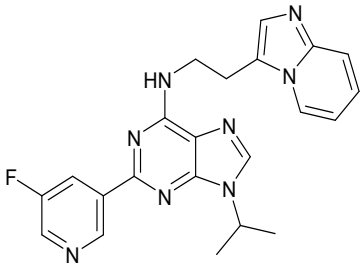
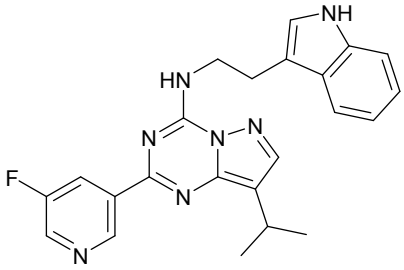
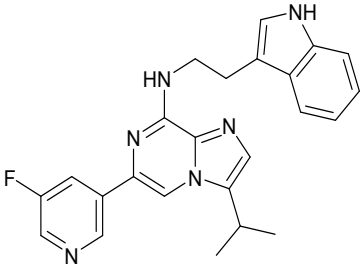
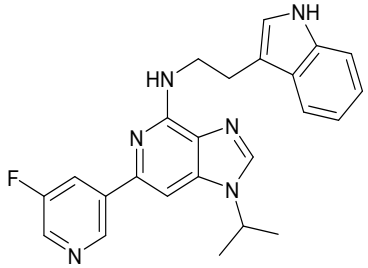
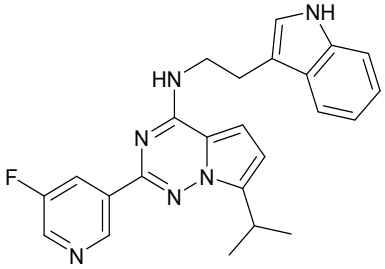
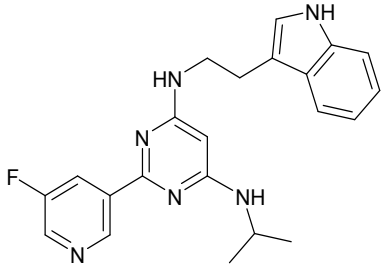
; L^1 no sea $-NHCH_2CH_2-$.

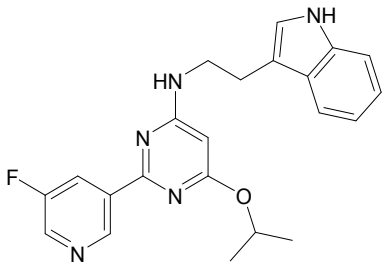
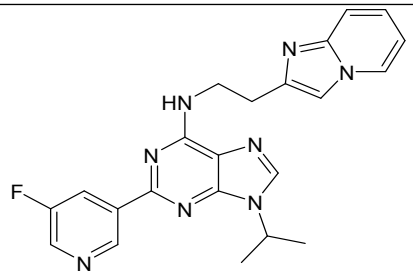
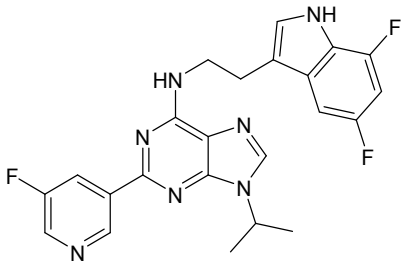
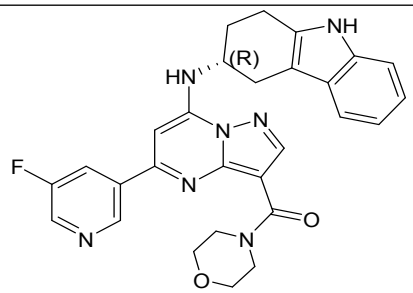
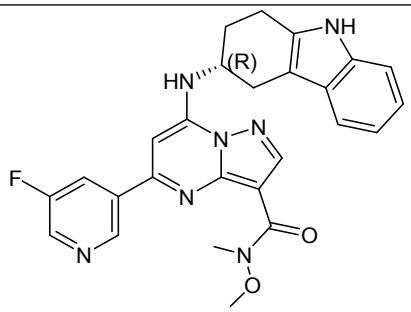
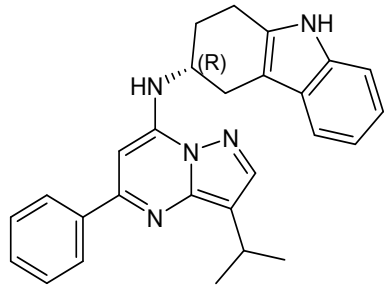
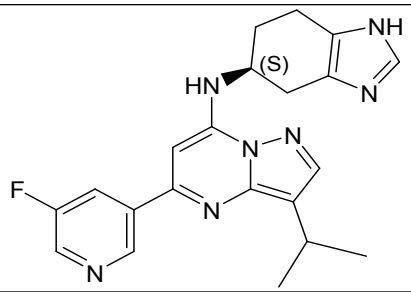
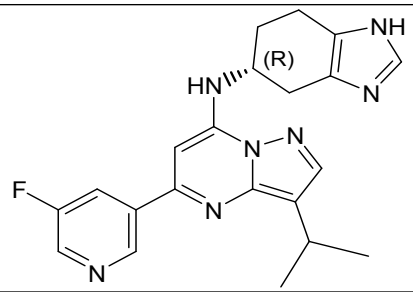
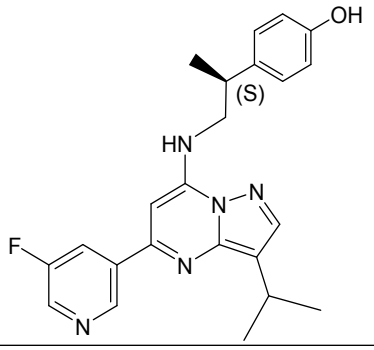
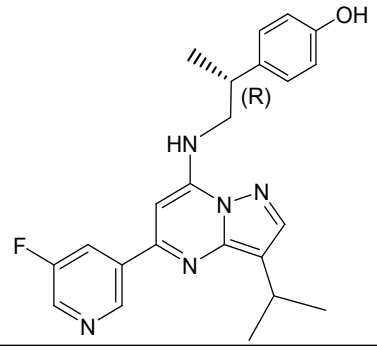
Los compuestos ejemplares de la presente invención

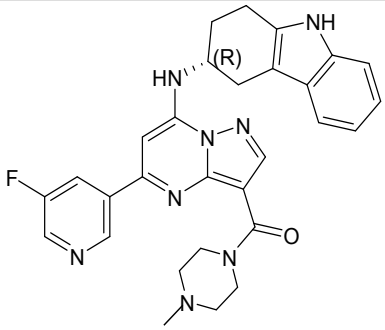
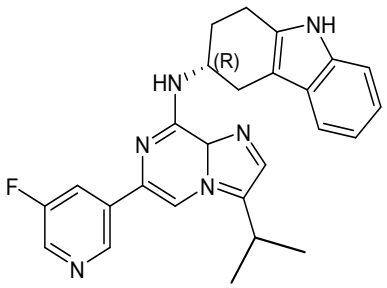
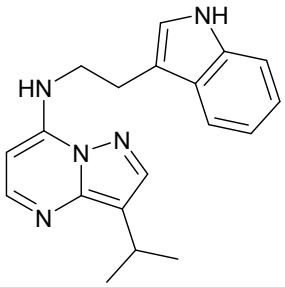
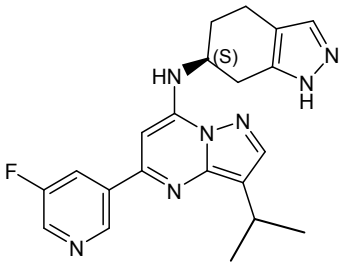
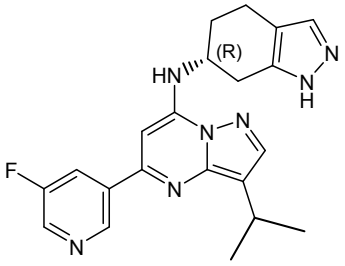
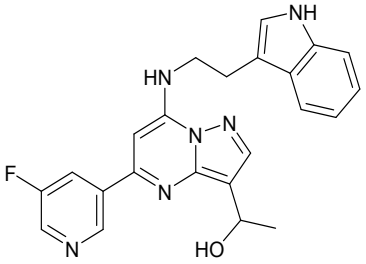
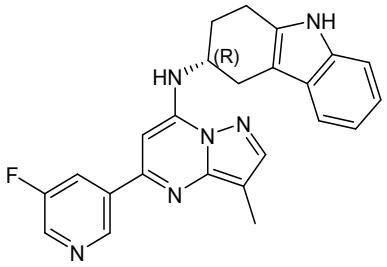
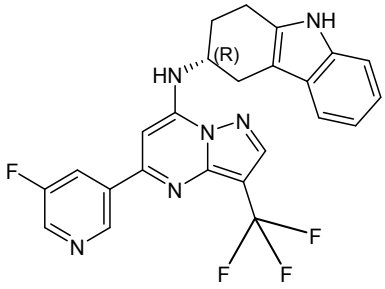
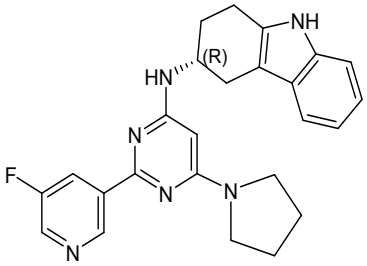
se exponen en la Tabla 1, a continuación:

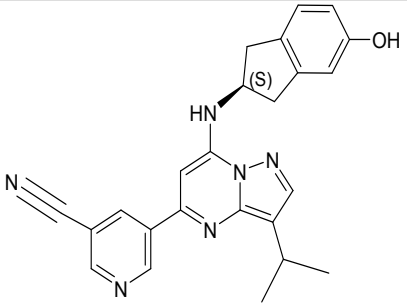
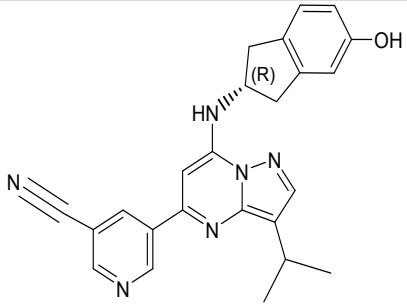
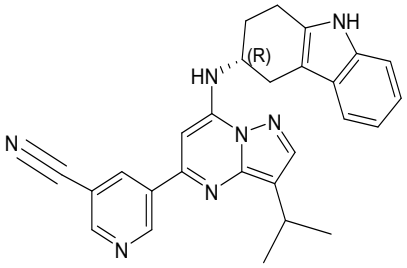
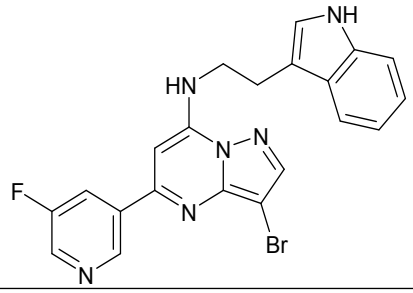
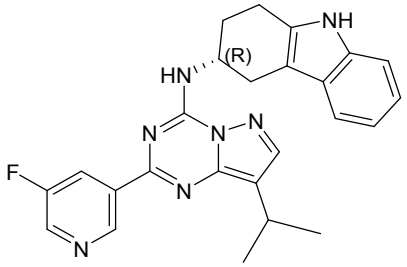
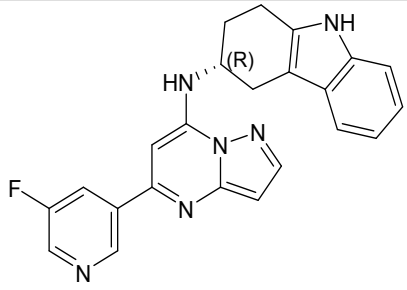
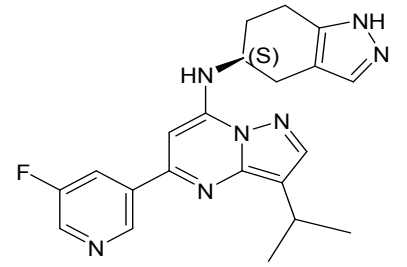
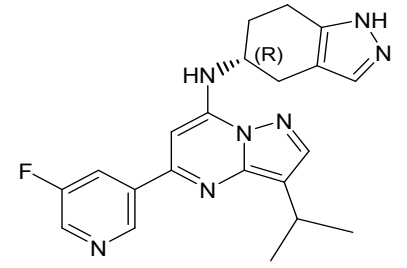
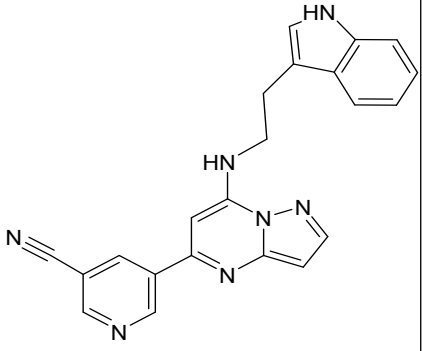
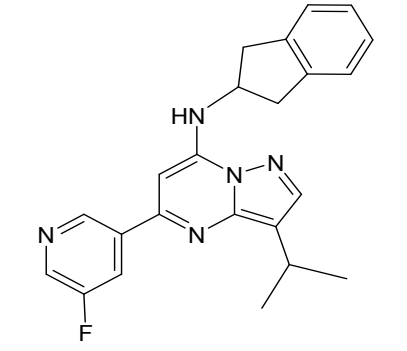
Tabla 1. Compuestos de la fórmula I ejemplares

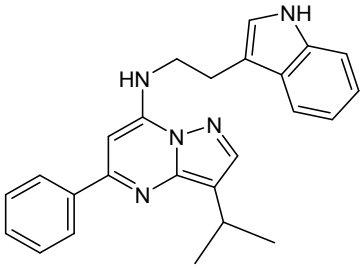
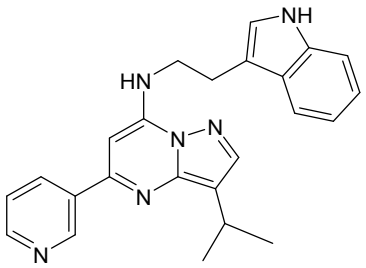
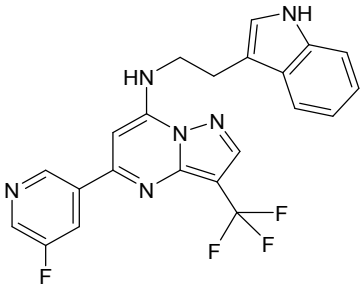
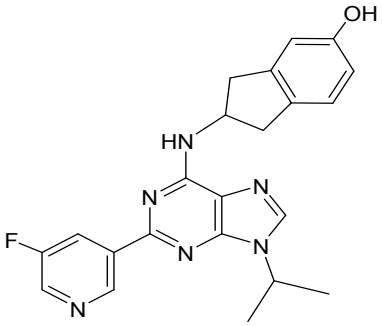
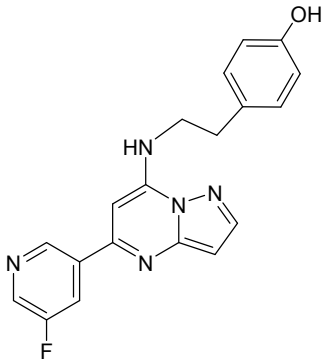
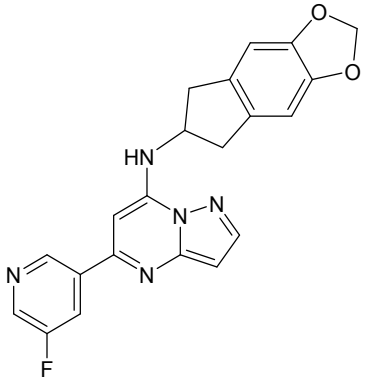
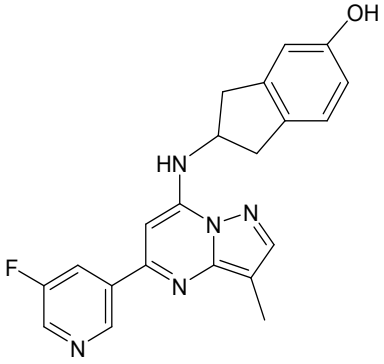
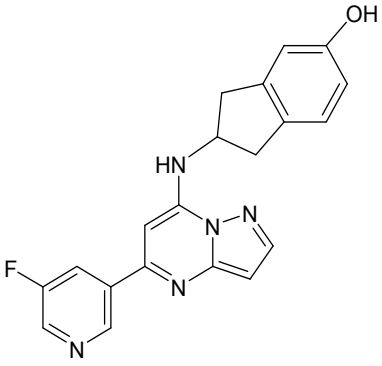
I-1		**I-2**	
I-3		**I-4**	
I-5		**I-6**	
I-7		**I-8**	
I-9		**I-10**	

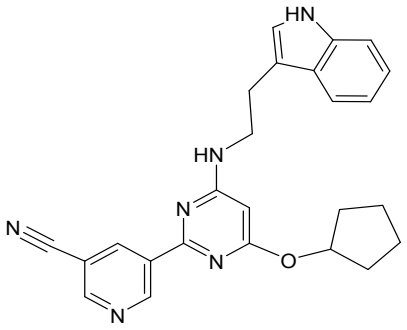
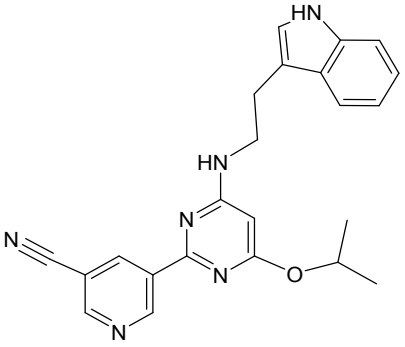
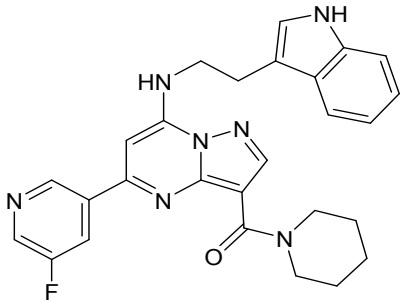
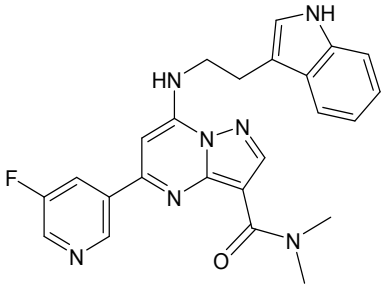
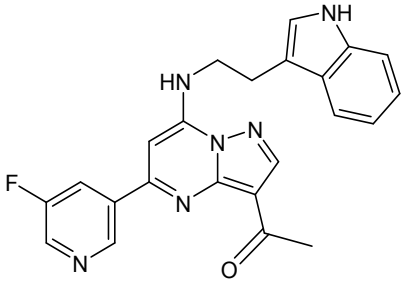
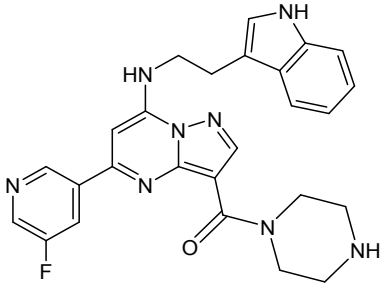
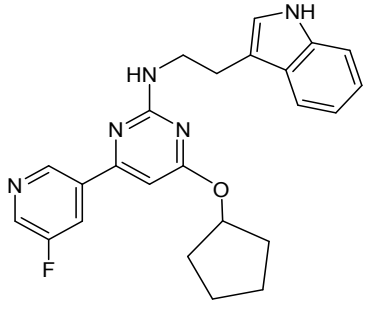
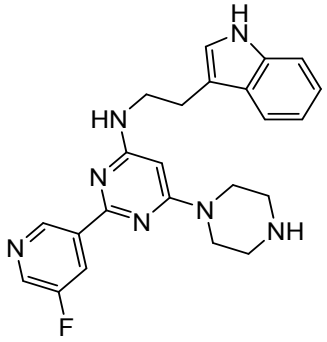
I-11		**I-12**	
I-13		**I-14**	
I-15		**I-16**	
I-17		**I-18**	
I-19		**I-20**	

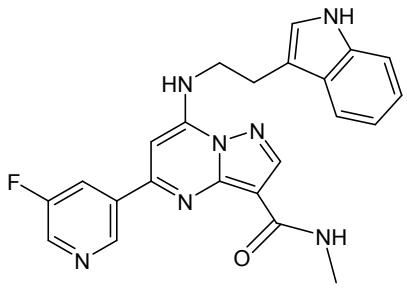
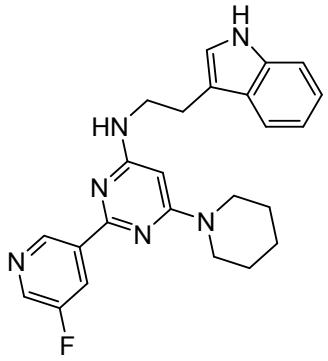
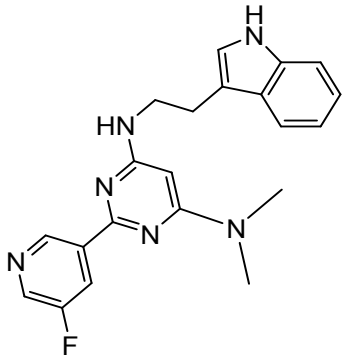
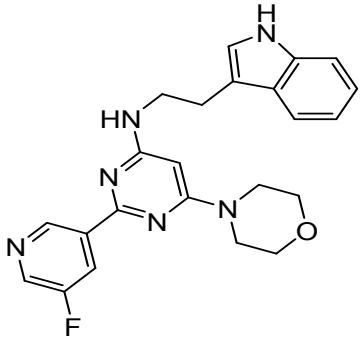
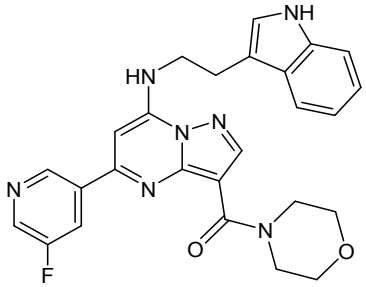
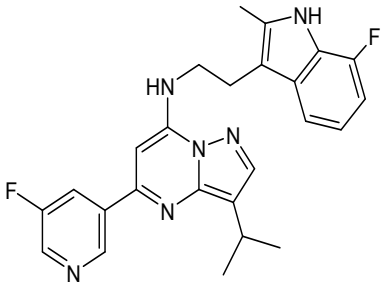
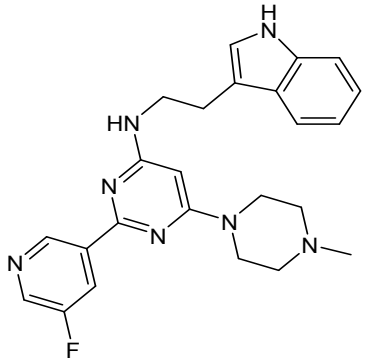
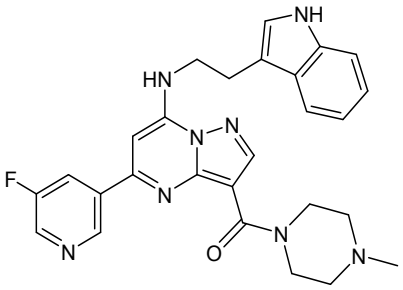
I-21		**I-22**	
I-23		**I-24**	
I-25		**I-26**	
I-27a		**I-27b**	
I-28a		**I-28b**	

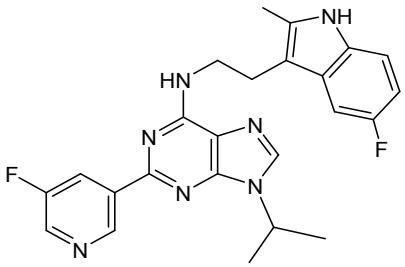
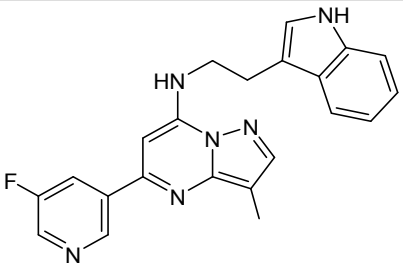
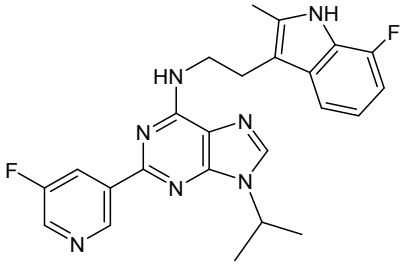
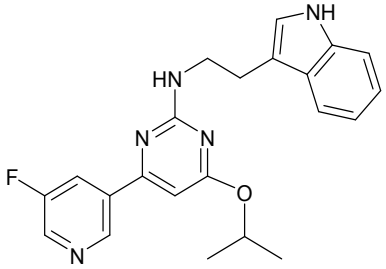
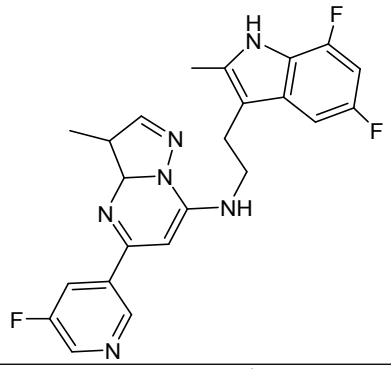
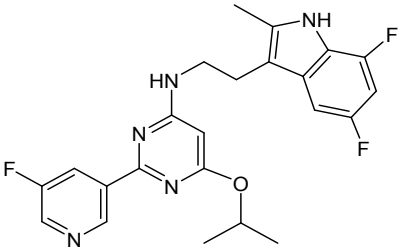
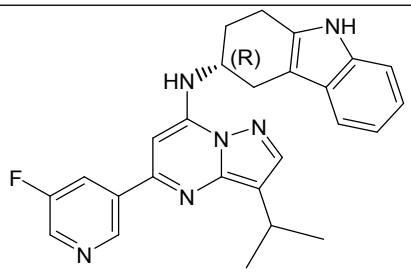
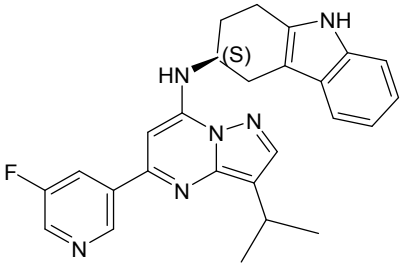
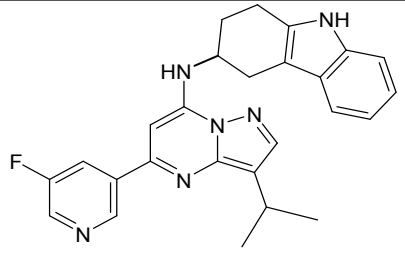
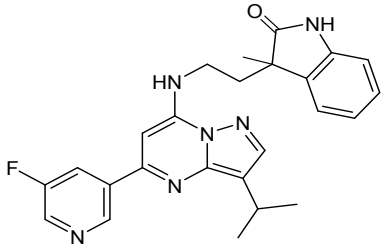
I-29		**I-30**	
I-31			
I-32a		**I-32b**	
I-33		**I-34**	
I-35		**I-36**	

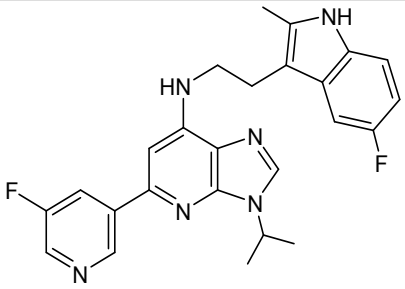
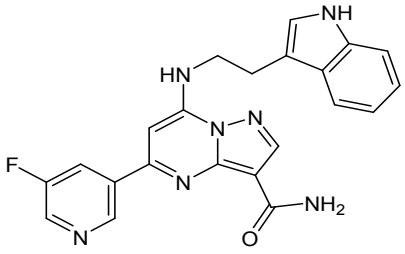
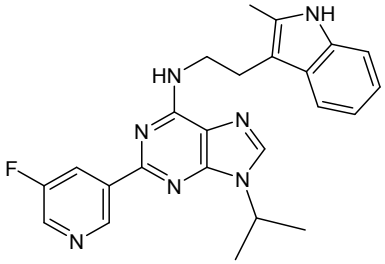
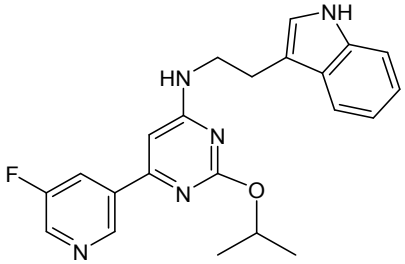
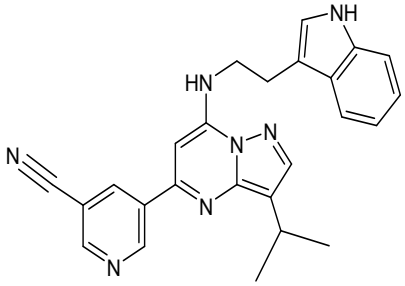
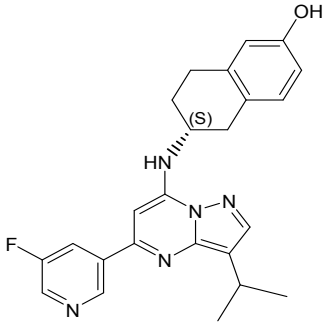
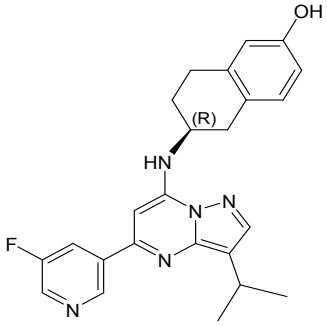
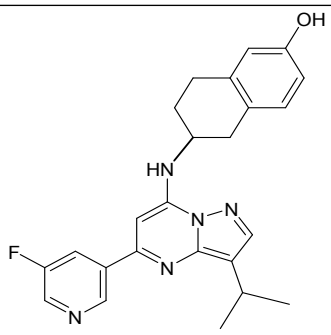
I-37a		**I-37b**	
I-38		**I-39**	
I-40		**I-41**	
I-42a		**I-42b**	
I-43		**I-44**	

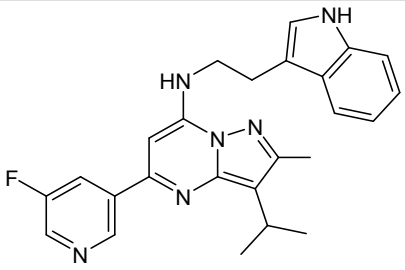
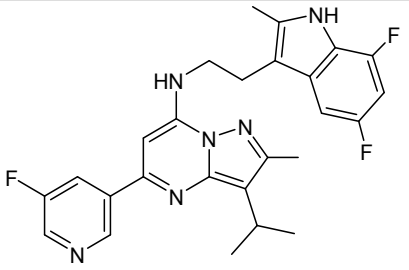
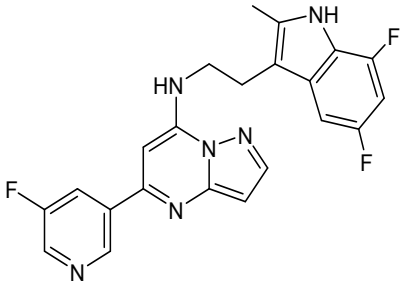
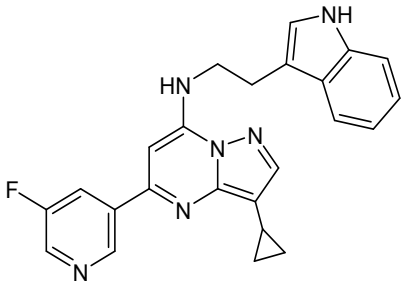
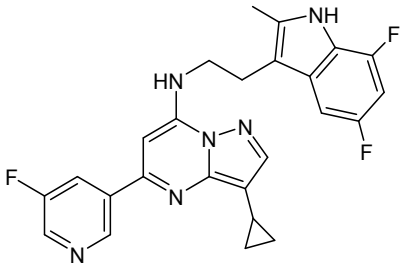
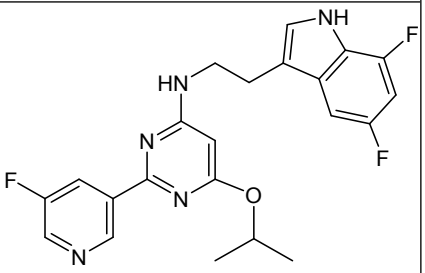
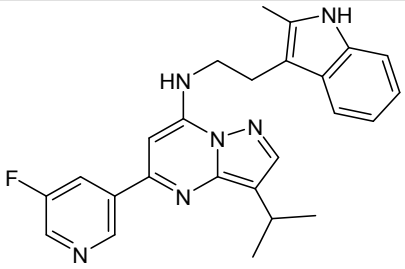
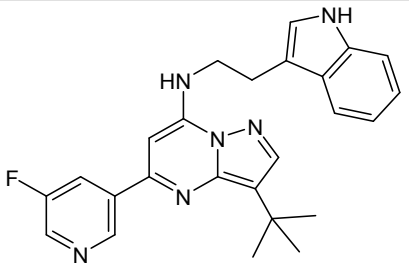
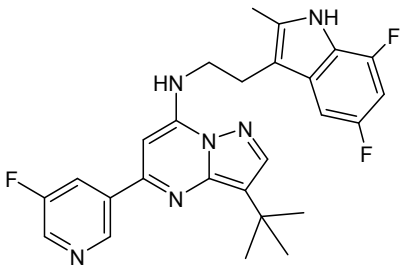
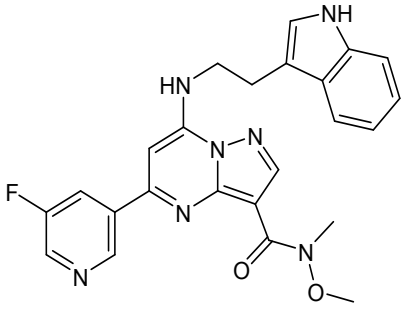
I-45		**I-46**	
I-47		**I-48**	
I-49		**I-50**	
I-51		**I-52**	

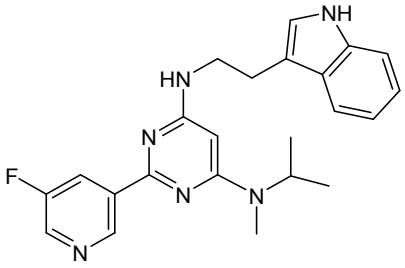
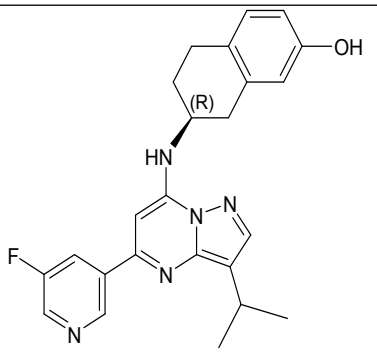
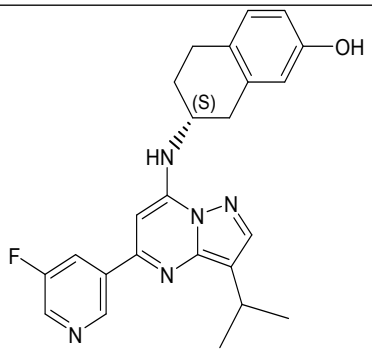
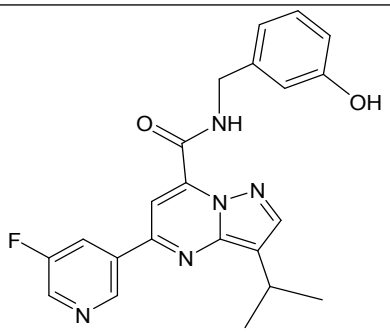
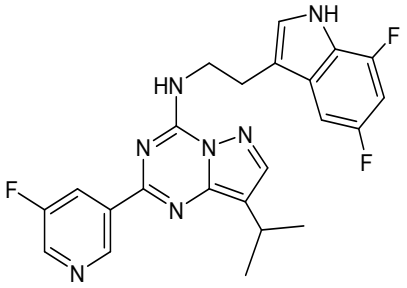
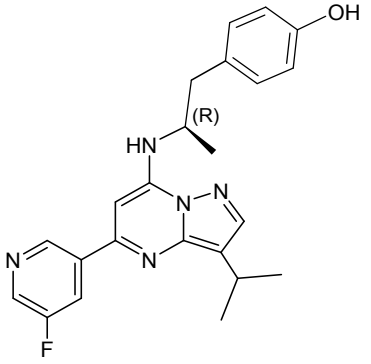
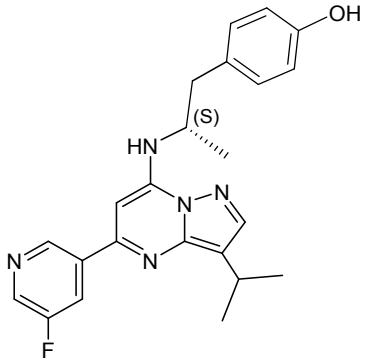
I-53		**I-54**	
I-55		**I-56**	
I-57		**I-58**	
I-59		**I-60**	

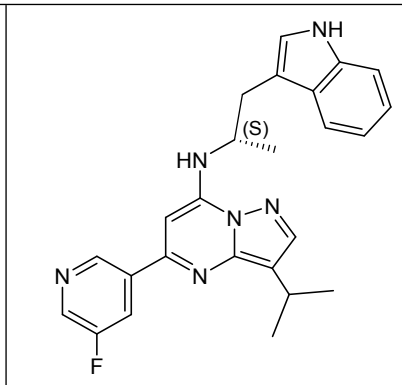
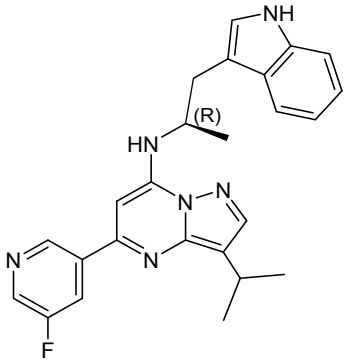
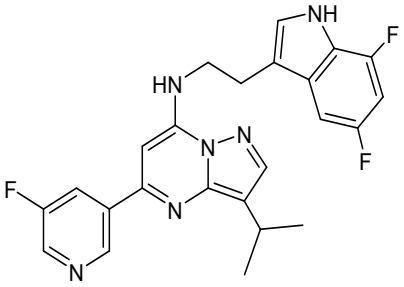
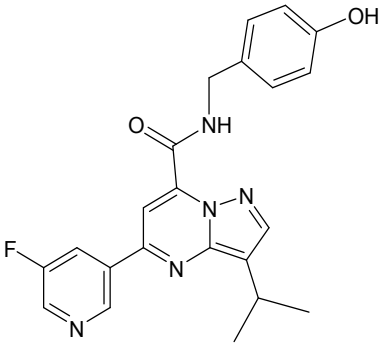
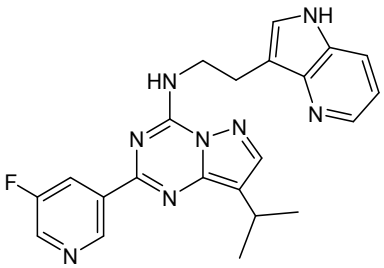
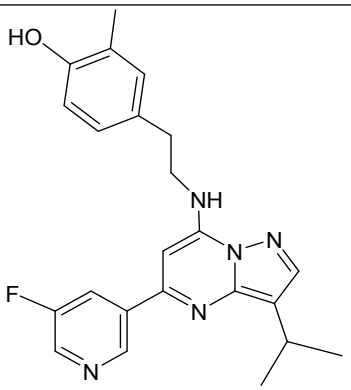
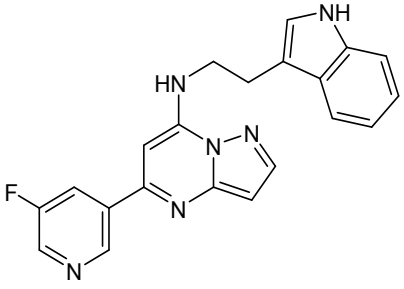
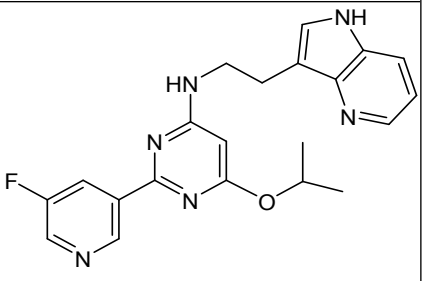
I-61		**I-62**	
I-63		**I-64**	
I-65		**I-66**	
I-67		**I-68**	

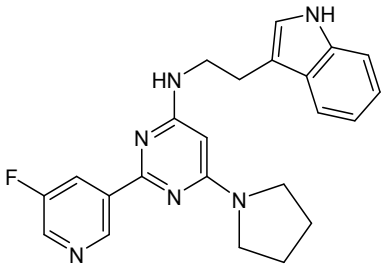
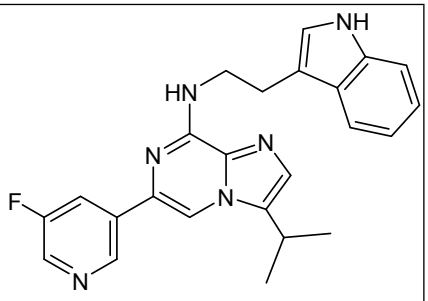
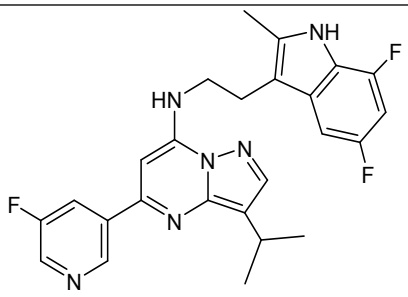
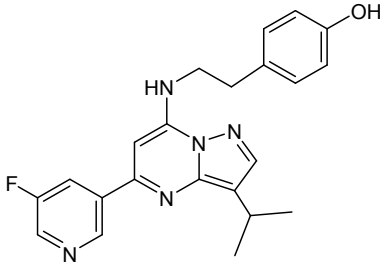
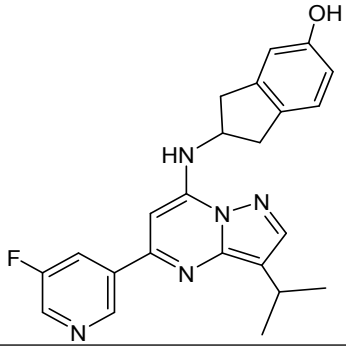
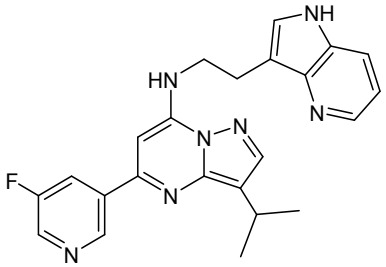
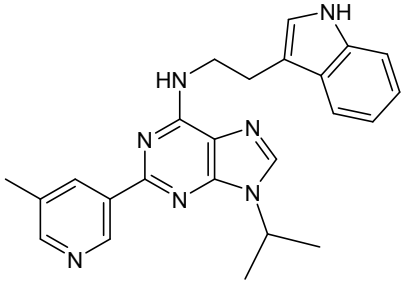
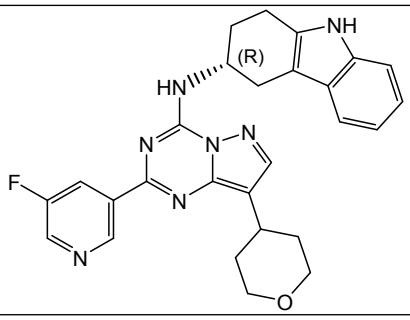
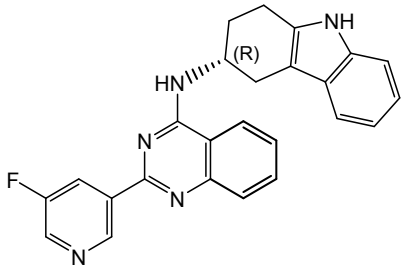
I-69		**I-70**	
I-71		**I-72**	
I-73		**I-74**	
I-75a		**I-75b**	
I-75c		**I-76**	

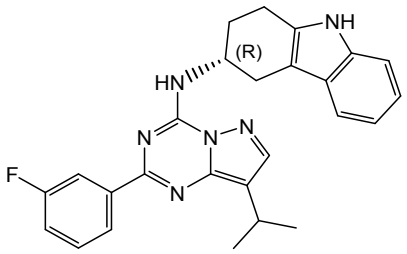
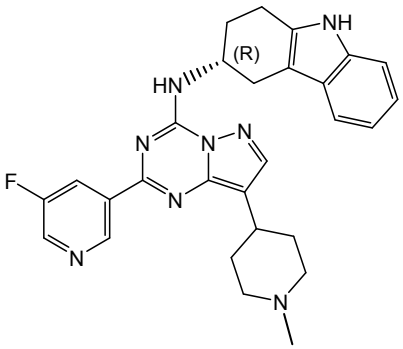
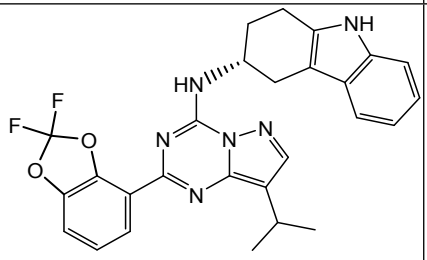
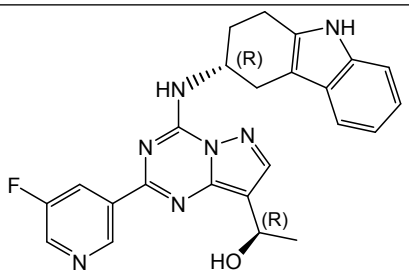
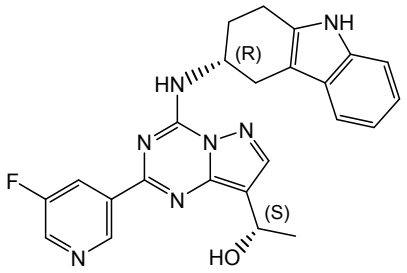
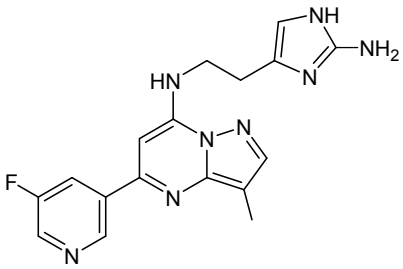
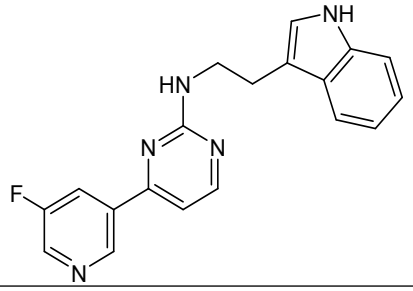
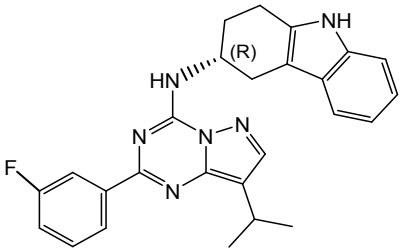
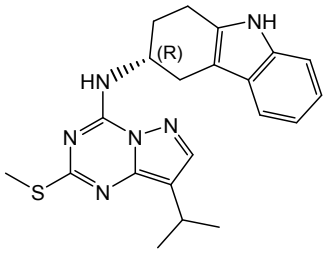
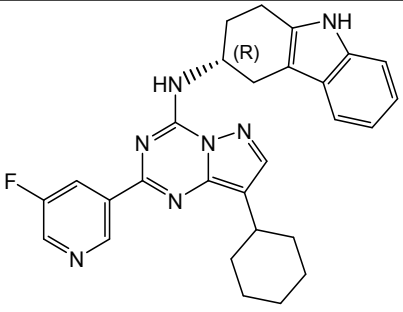
I-77		**I-78**	
I-79		**I-80**	
I-81			
I-82a		**I-82b**	
I-82c			

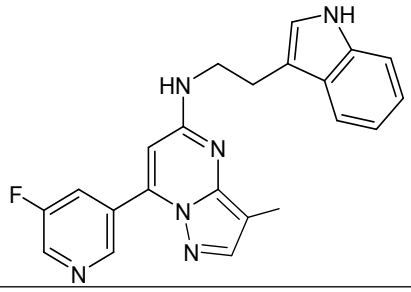
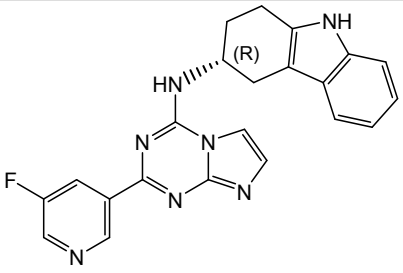
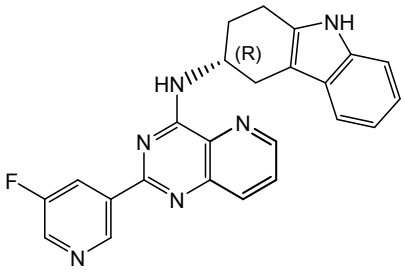
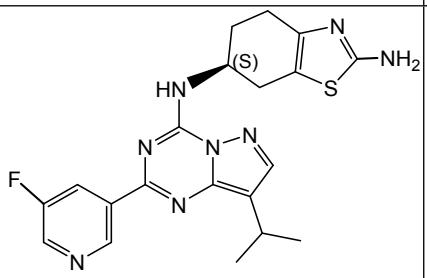
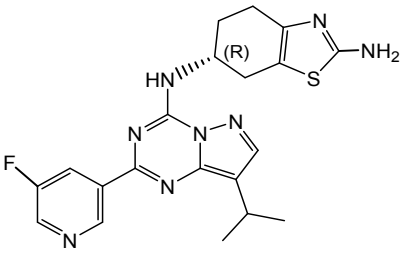
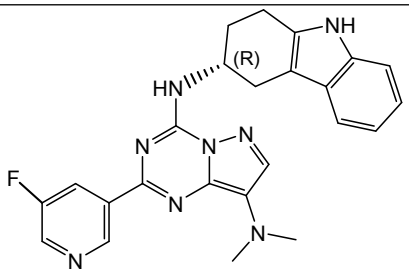
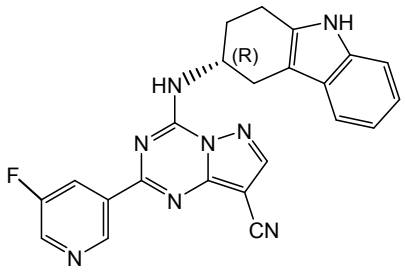
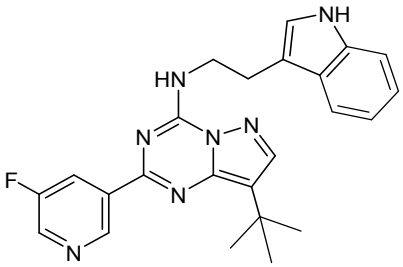
I-83		**I-84**	
I-85		**I-86**	
I-87		**I-88**	
I-89		**I-90**	
I-91		**I-92**	

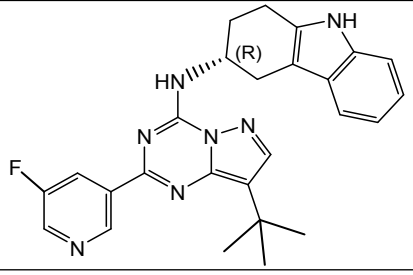
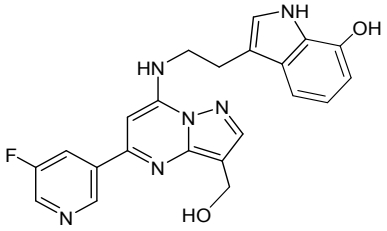
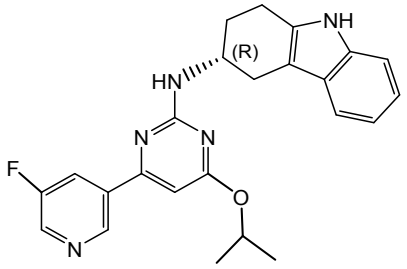
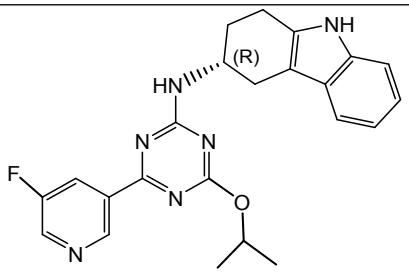
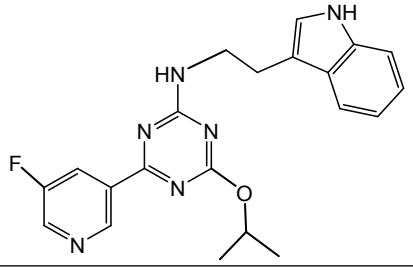
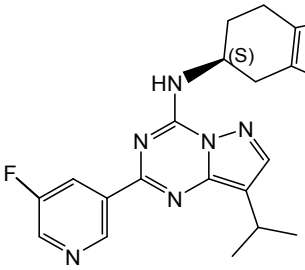
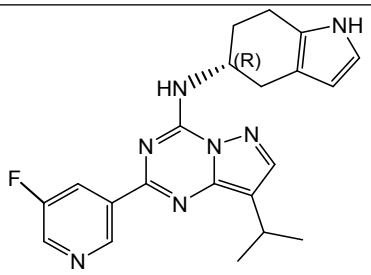
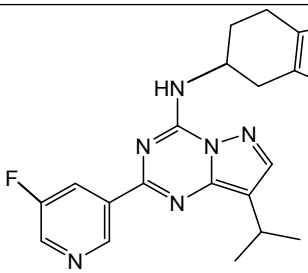
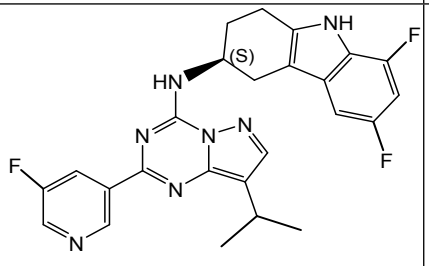
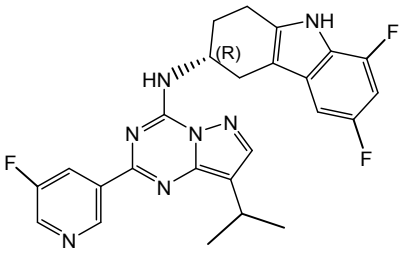
I-93			
I-94a		**I-94b**	
I-95		**I-96**	
I-97a		**I-97b**	

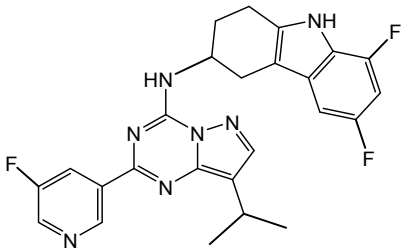
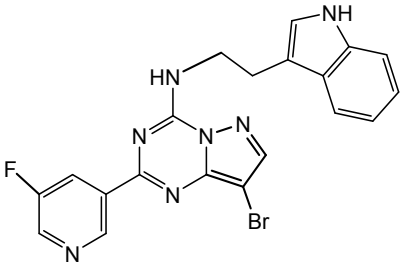
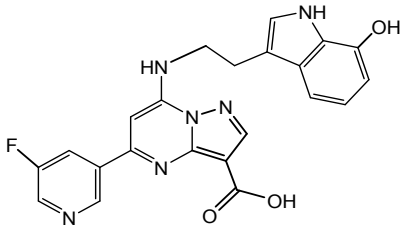
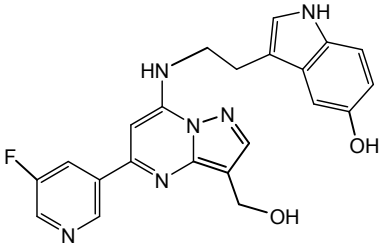
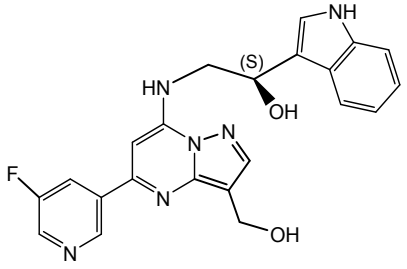
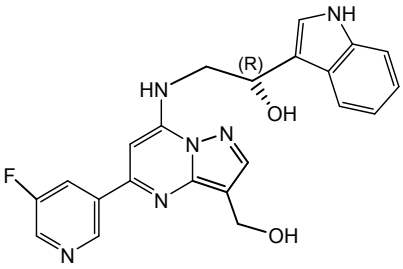
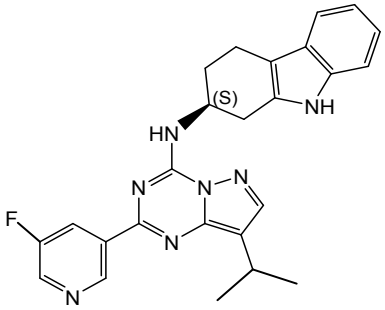
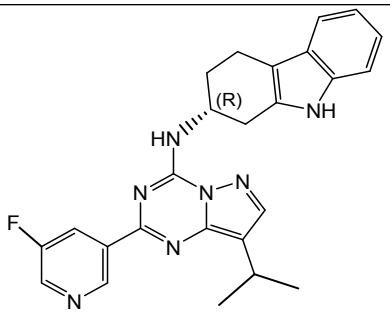
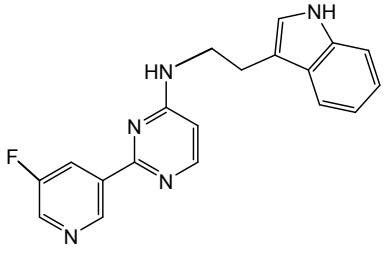
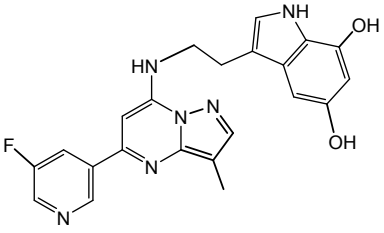
I-98a		**I-98b**	
I-99		**I-100**	
I-101		**I-102**	
I-103		**I-104**	

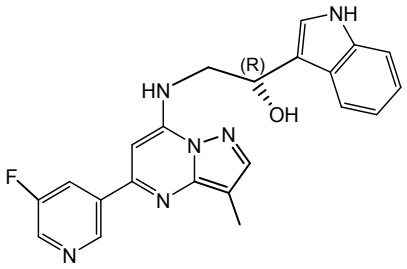
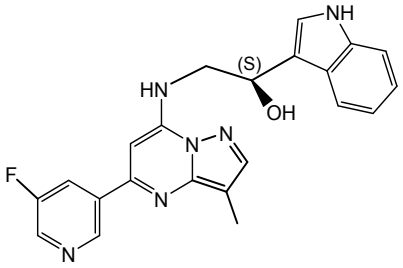
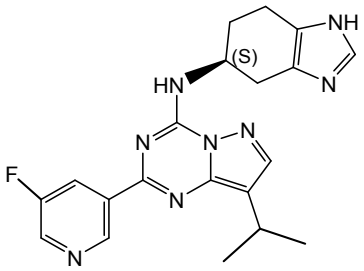
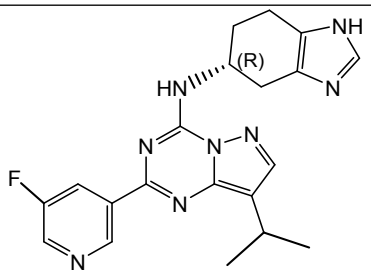
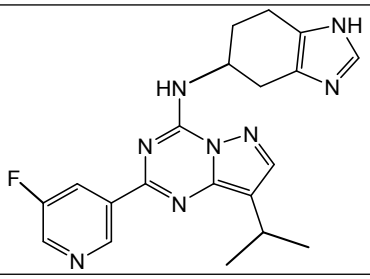
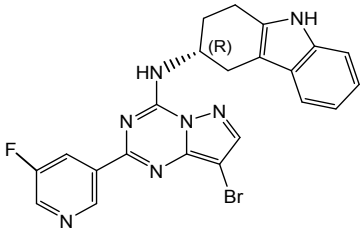
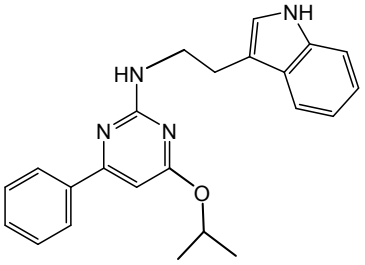
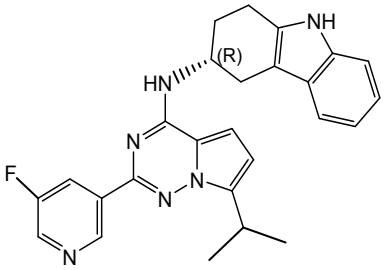
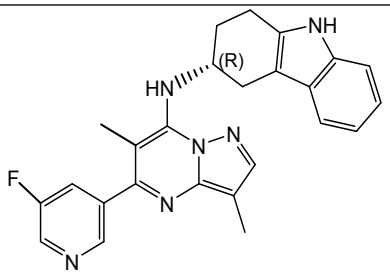
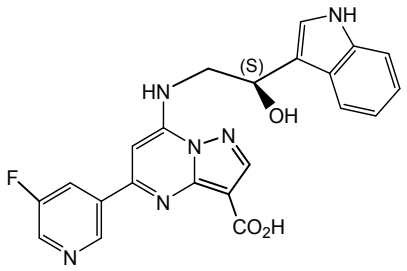
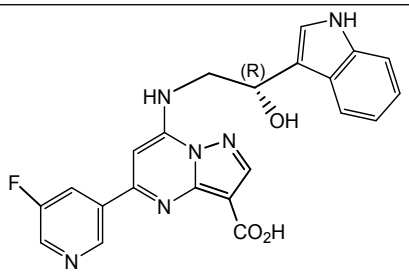
I-105		**I-106**	
I-107		**I-108**	
I-109		**I-110**	
I-111			
I-112		**I-113**	

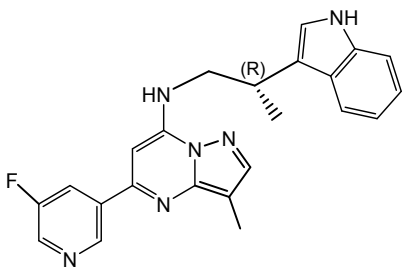
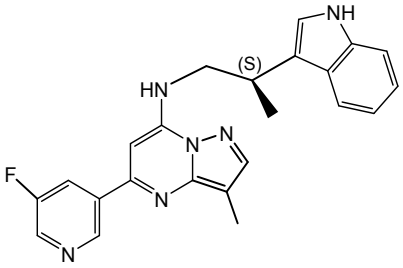
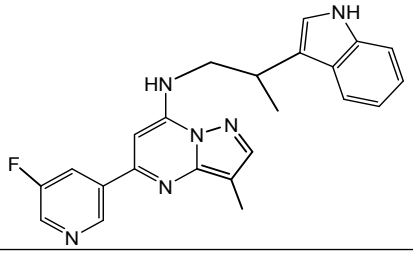
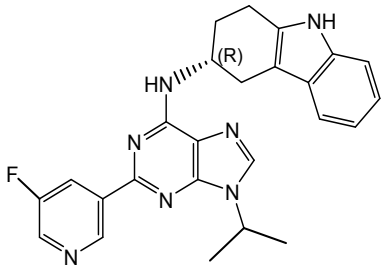
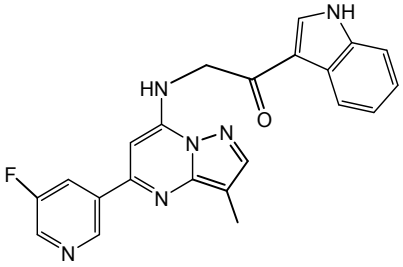
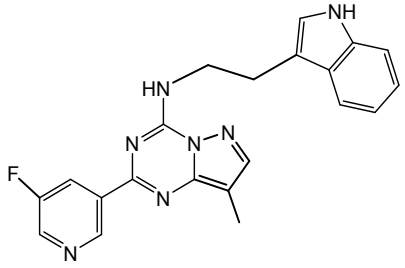
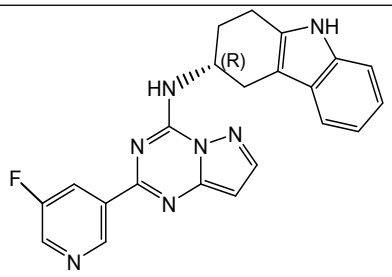
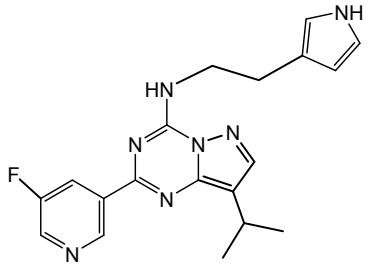
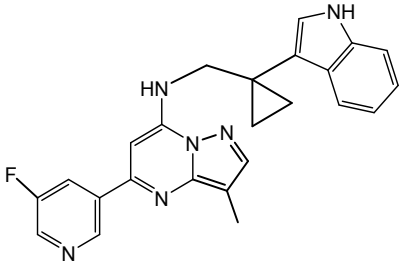
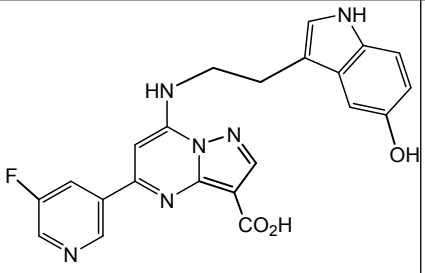
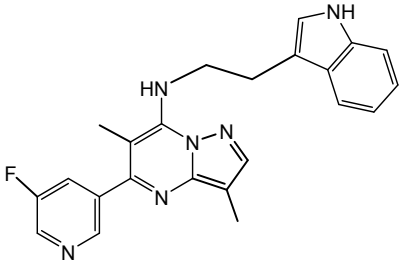
I-114		**I-115**	
I-116		**I-117**	
I-118		**I-119**	
I-120		**I-121**	
I-122		**I-123**	

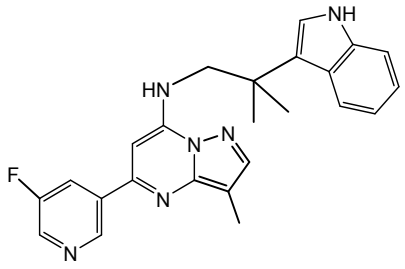
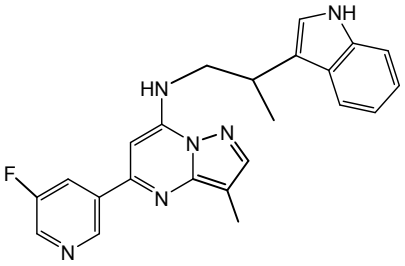
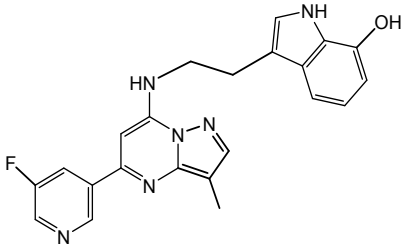
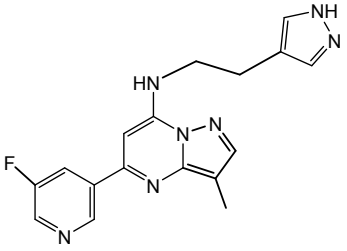
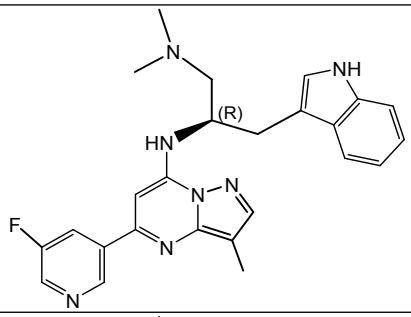
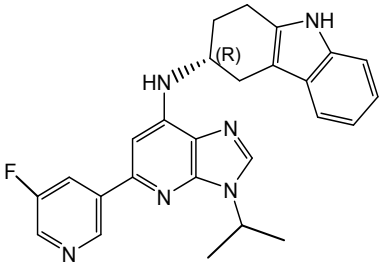
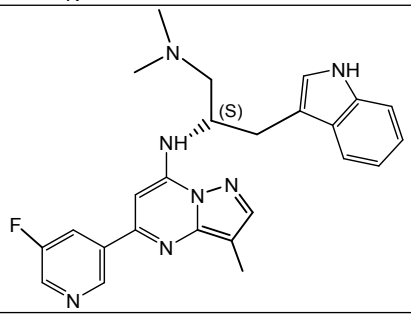
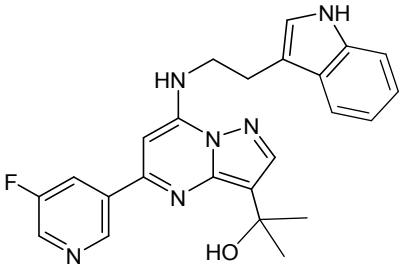
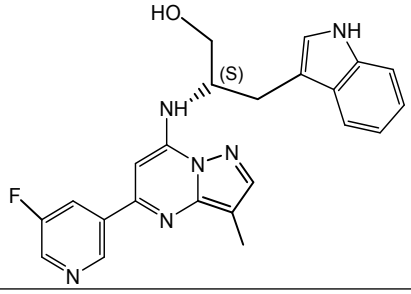
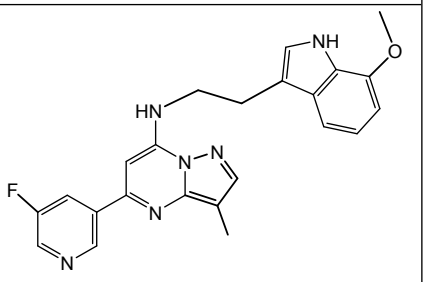
I-124		**I-125**	
I-126			
I-128a		**I-128b**	
		I-129	
I-130		**I-131**	

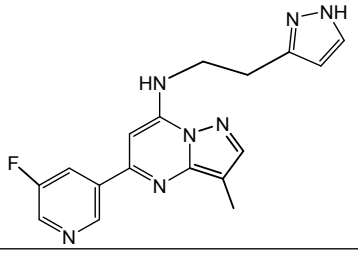
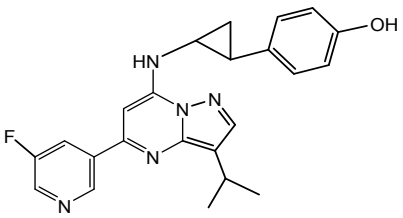
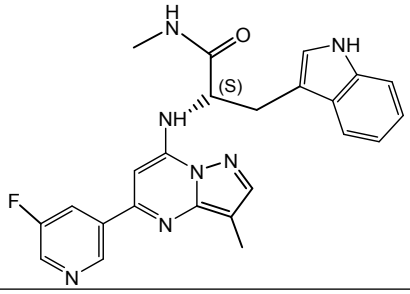
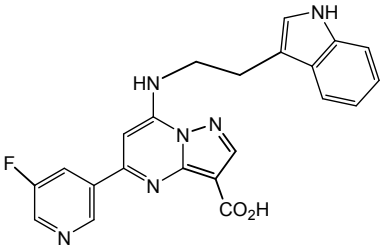
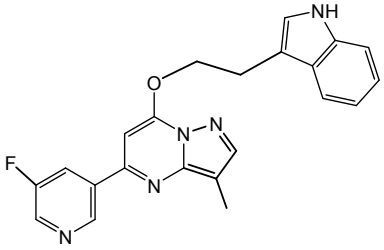
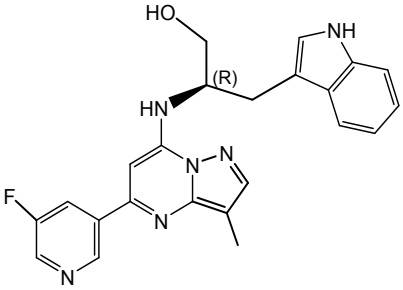
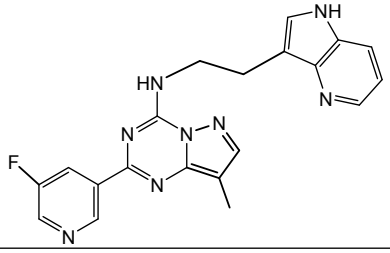
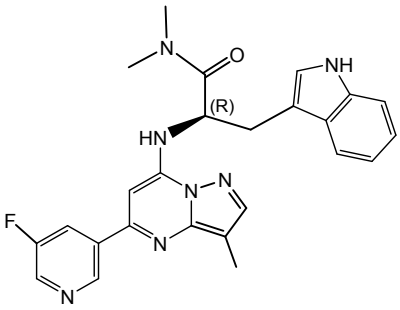
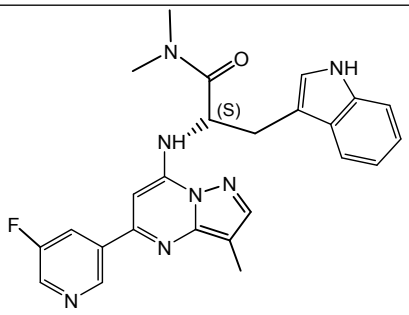
I-132		**I-133**	
I-134		**I-135**	
I-136			
I-137a		**I-137b**	
I-137c			
I-139a		**I-139b**	

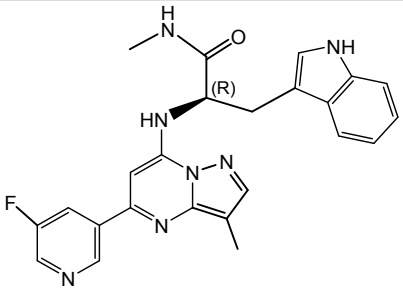
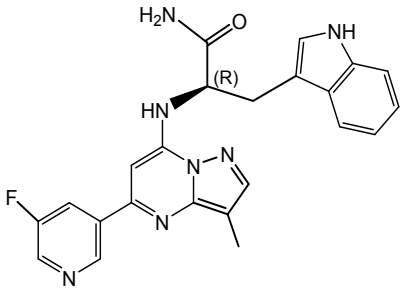
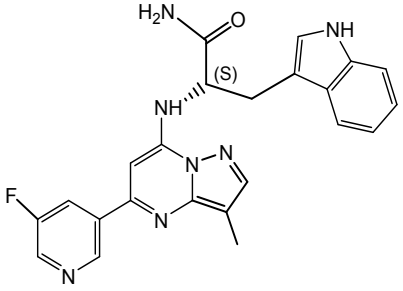
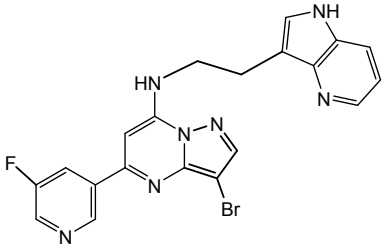
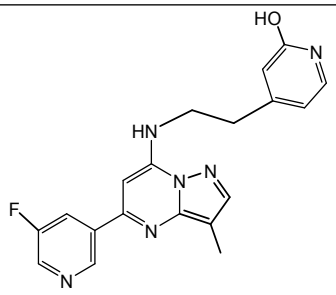
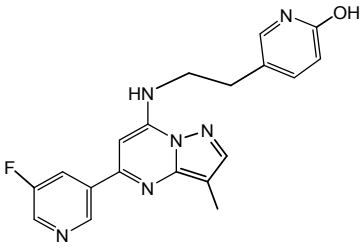
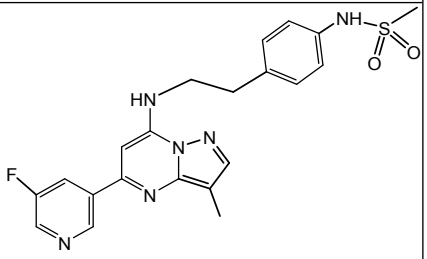
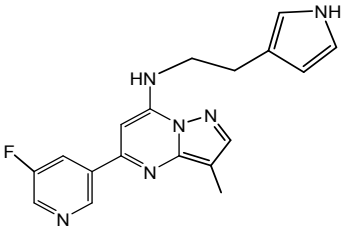
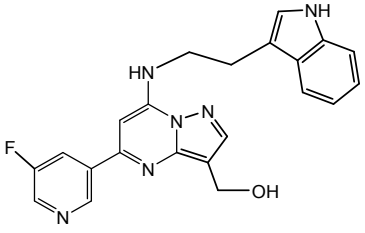
I-139c		**I-141**	
I-142		**I-143**	
I-144a		**I-144b**	
I-146a		**I-146b**	
I-148		**I-149**	

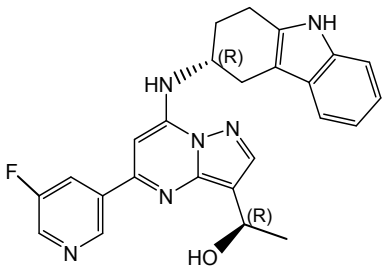
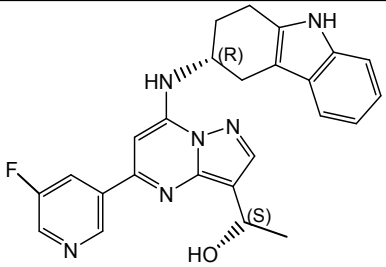
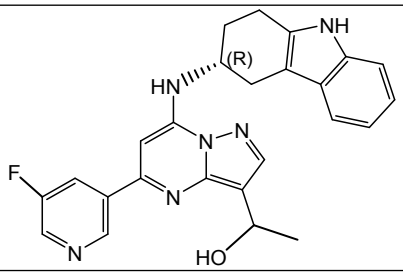
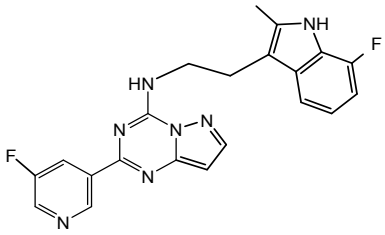
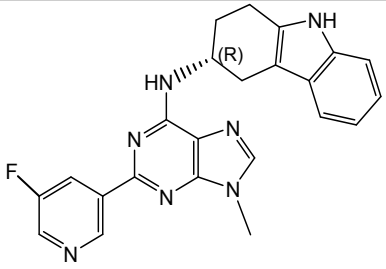
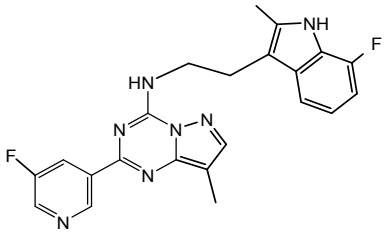
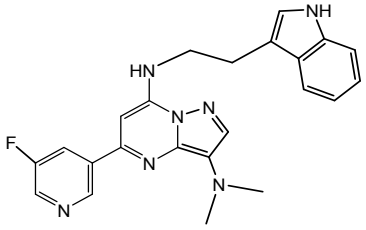
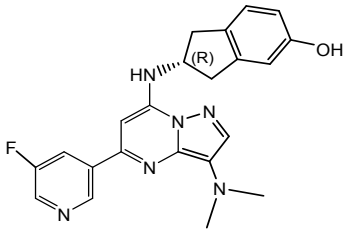
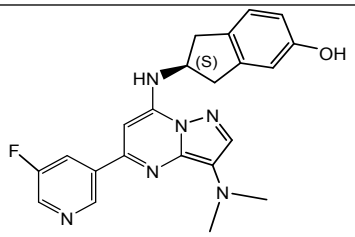
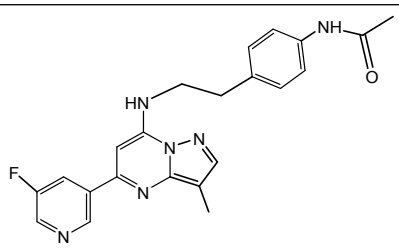
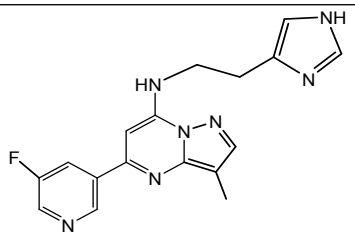
I-150a		**I-150b**	
I-152a		**I-152b**	
I-152c			
I-154		**I-155**	
I-156		**I-157**	
I-158a		**I-158b**	

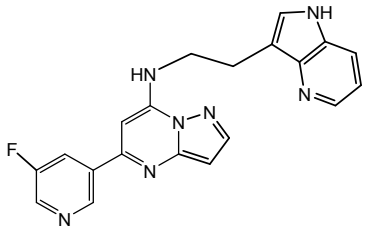
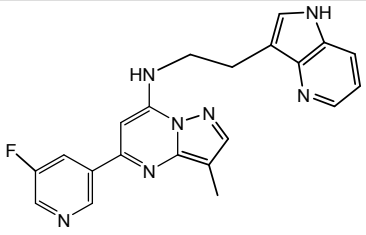
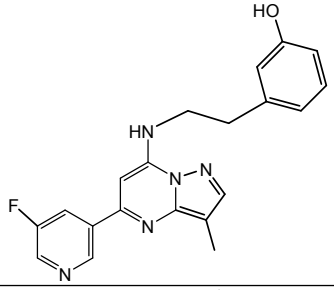
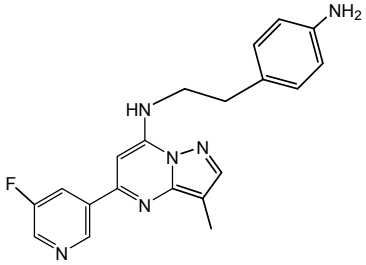
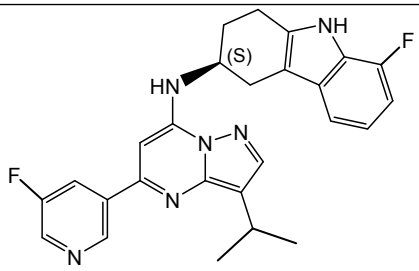
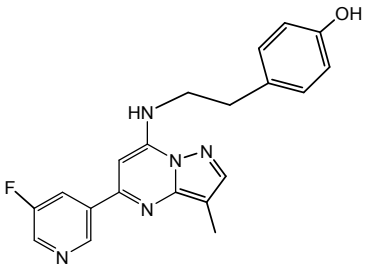
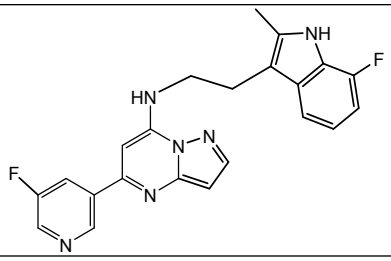
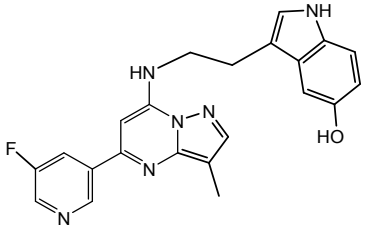
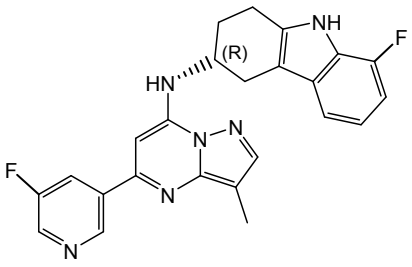
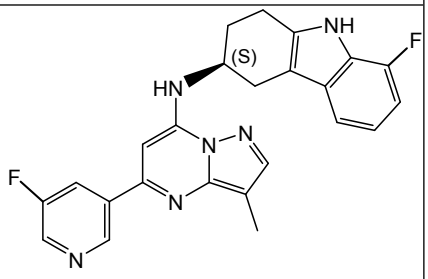
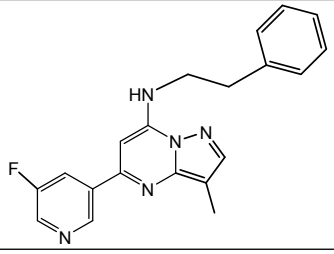
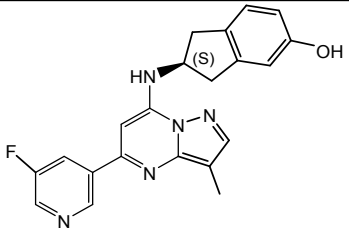
I-160a		**I-160b**	
I-160c			
I-162		**I-163**	
I-164		**I-165**	
I-166		**I-167**	
I-168		**I-169**	

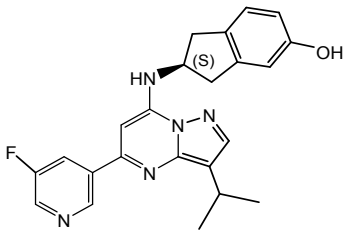
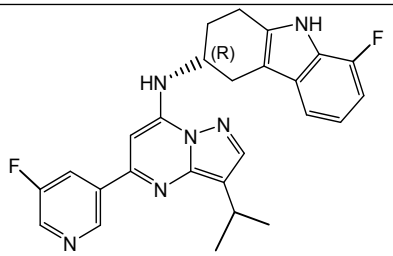
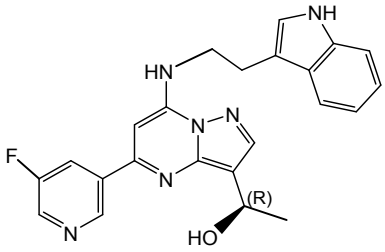
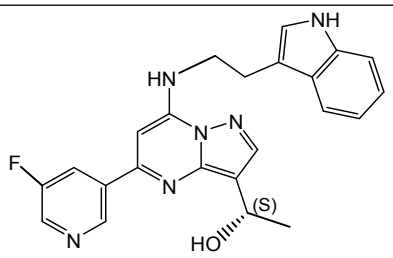
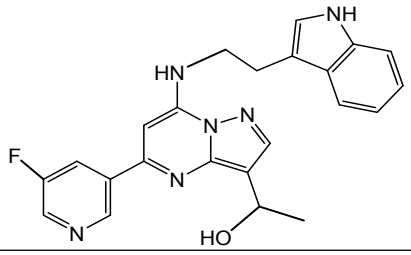
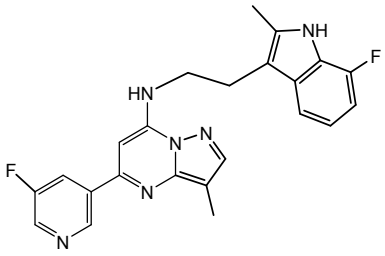
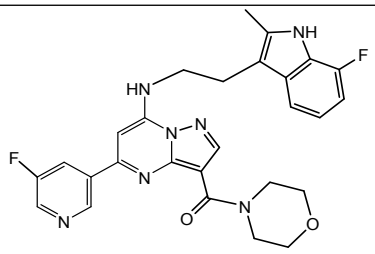
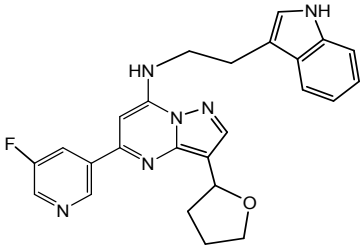
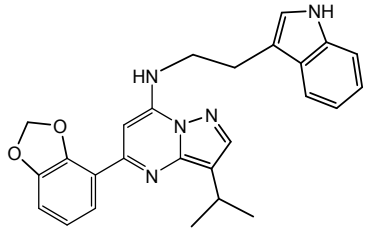
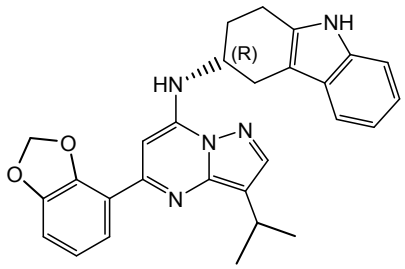
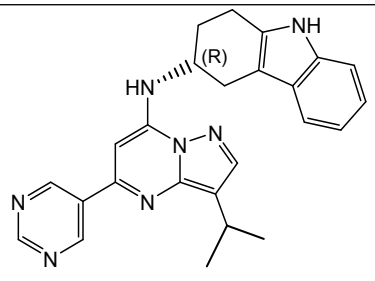
I-170		**I-171**	
I-172		**I-173**	
I-174		**I-175**	
I-176		**I-177**	
I-178		**I-179**	

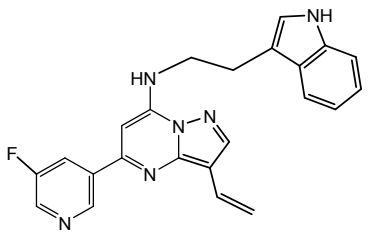
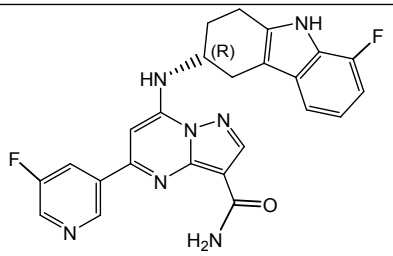
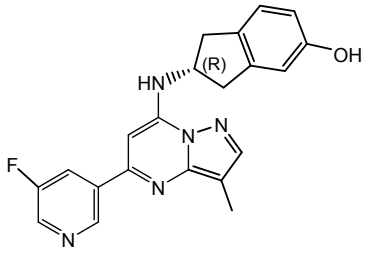
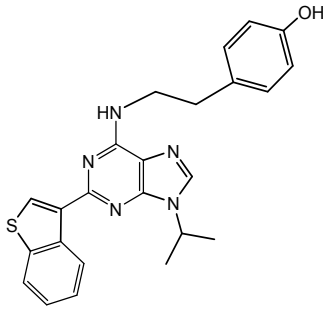
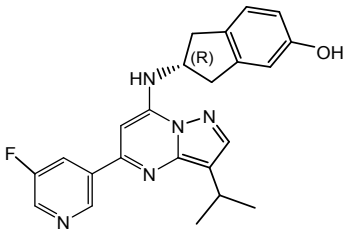
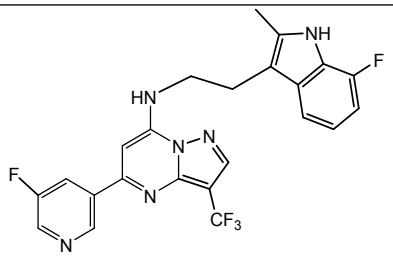
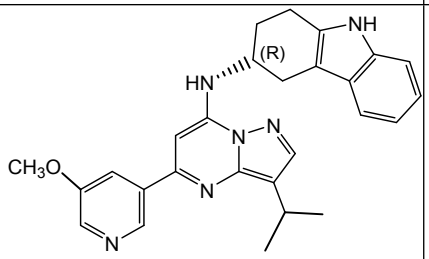
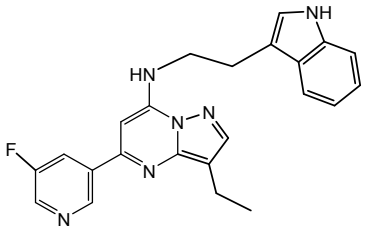
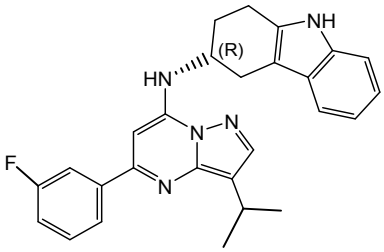
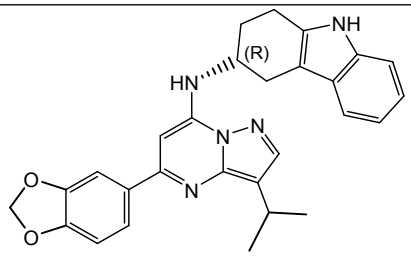
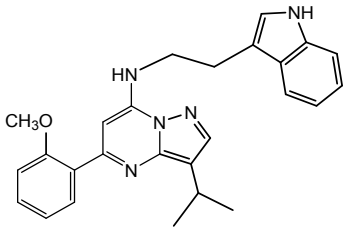
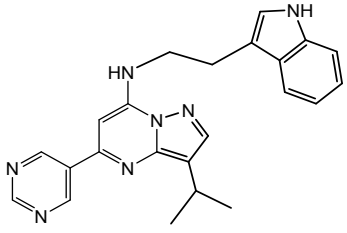
I-180		**I-181**	
I-182		**I-183**	
I-184		**I-185**	
I-186			
I-187a		**I-187b**	

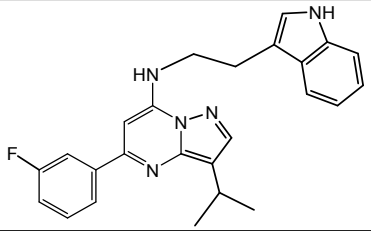
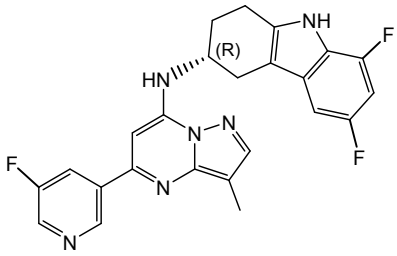
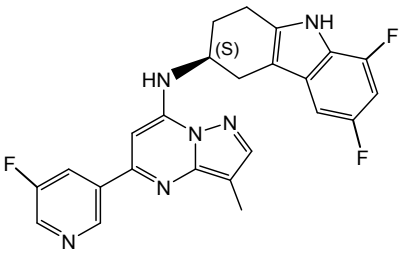
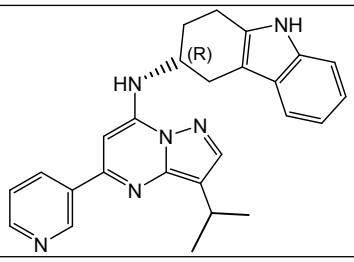
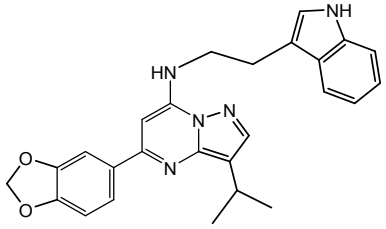
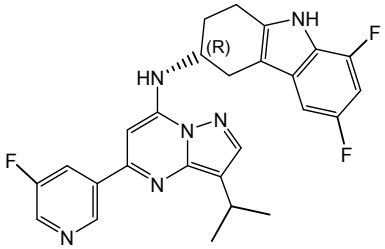
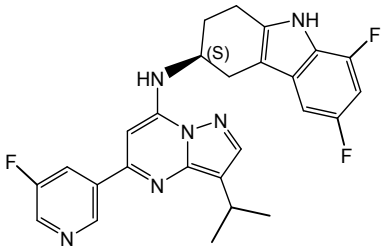
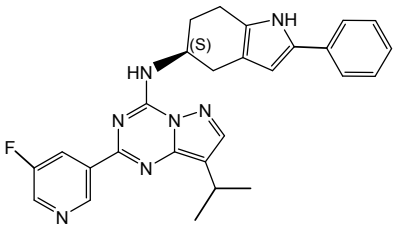
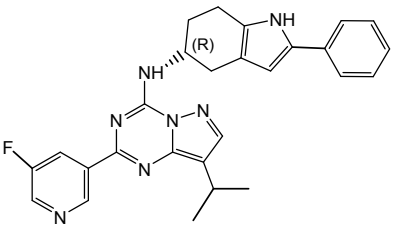
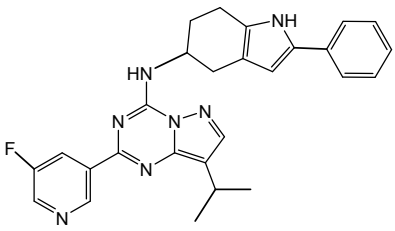
		I-189	
I-190a		**I-190b**	
I-192		**I-193**	
I-194		**I-195**	
I-196		**I-197**	

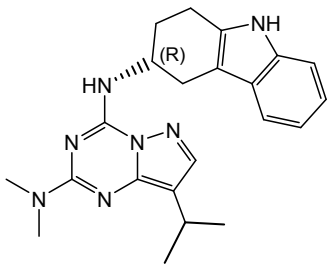
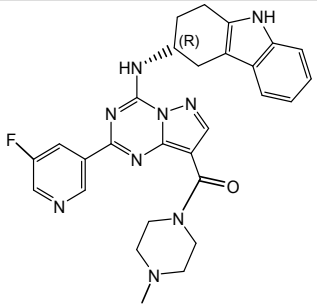
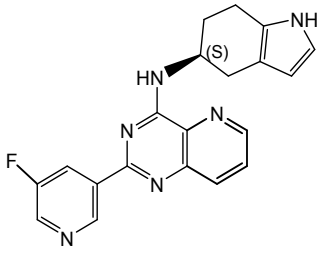
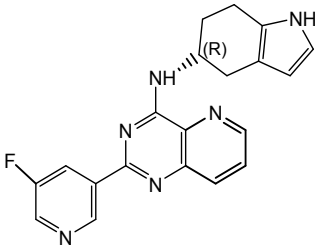
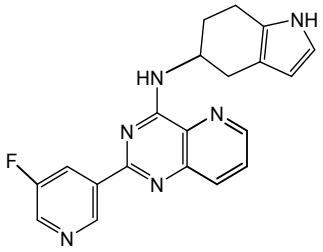
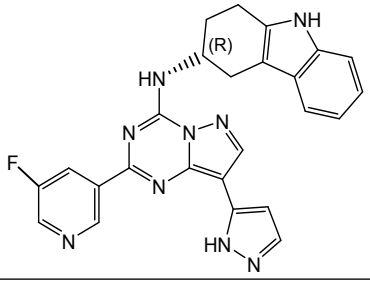
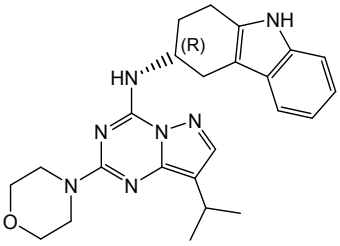
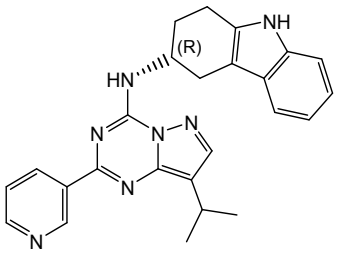
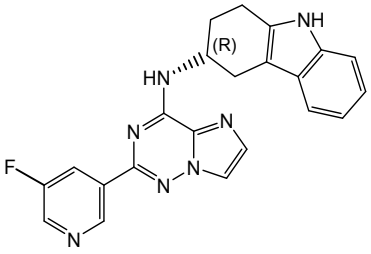
I-198a		**I-198b**	
I-198c			
I-200		**I-201**	
I-202		**I-203**	
I-204a		**I-204b**	
I-206		**I-207**	

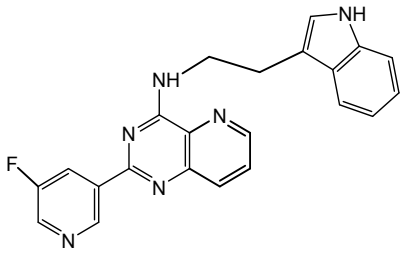
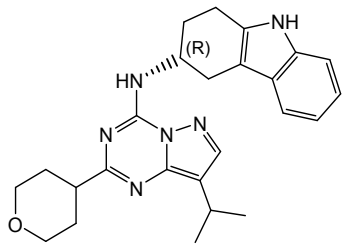
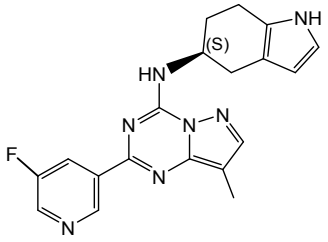
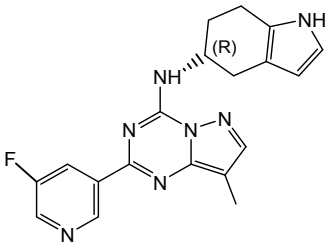
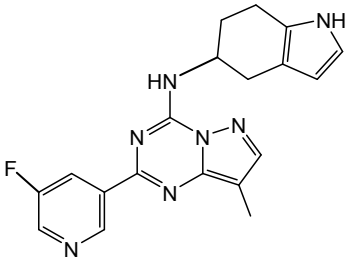
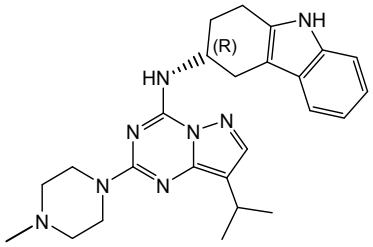
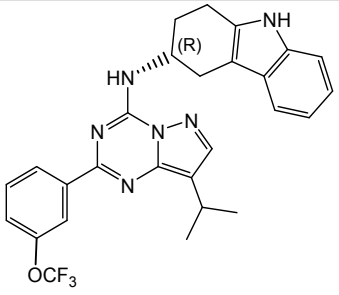
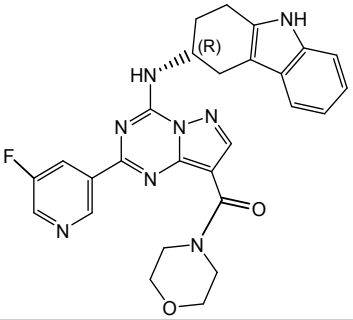
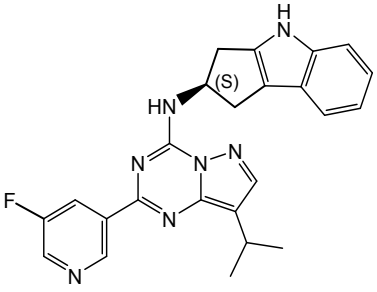
I-208		**I-209**	
I-210		**I-211**	
I-212		**I-213**	
I-214		**I-215**	
I-216a		**I-216b**	
I-218		**I-219**	

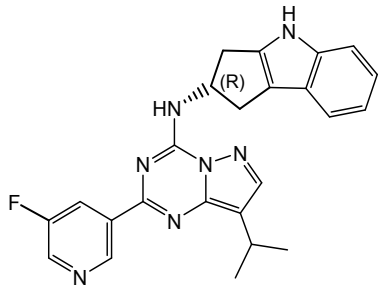
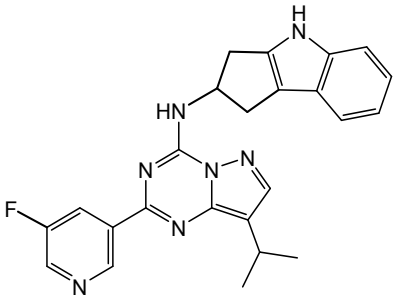
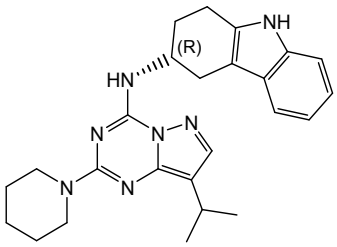
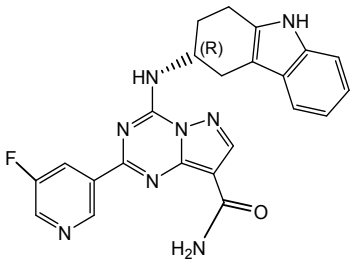
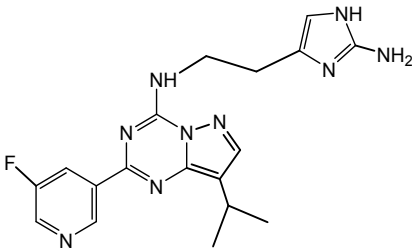
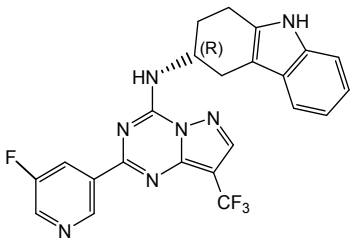
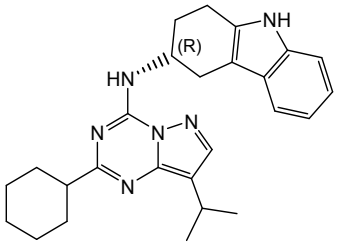
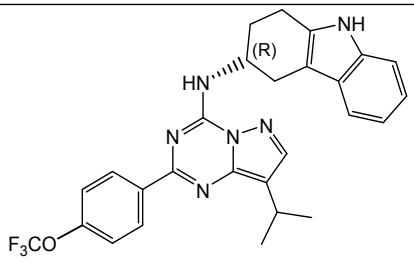
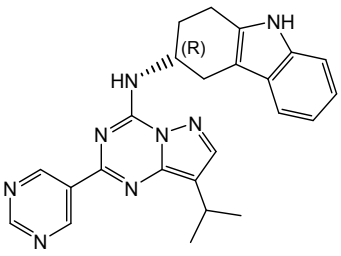
I-220		**I-221**	
I-222a		**I-222b**	
I-222c			
I-224		**I-225**	
I-226		**I-227**	
I-228		**I-229**	

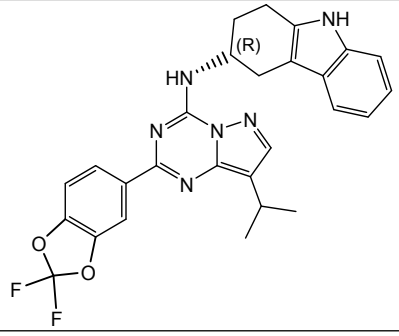
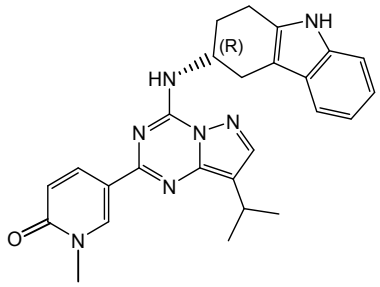
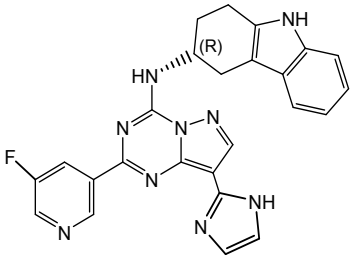
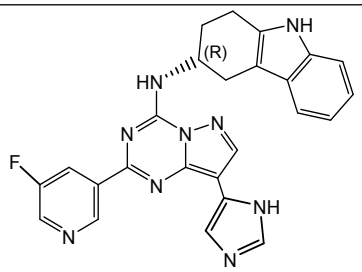
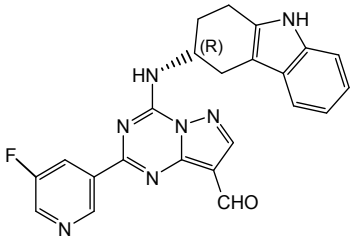
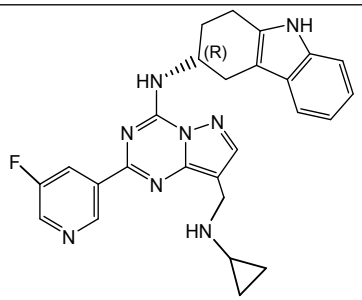
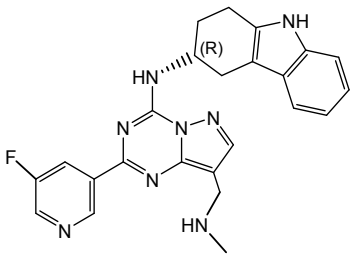
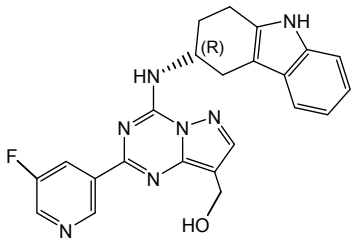
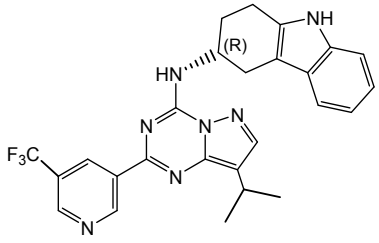
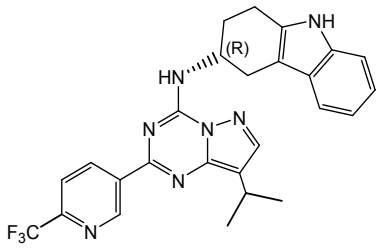
I-230		**I-231**	
I-232		**I-233**	
I-234		**I-235**	
I-236		**I-237**	
I-238		**I-239**	
I-240		**I-241**	

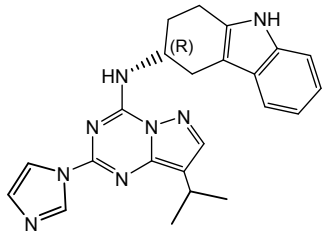
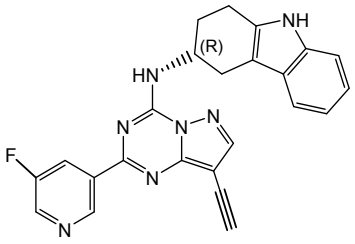
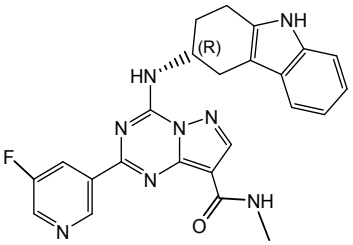
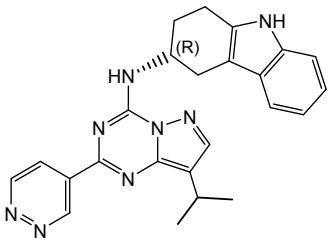
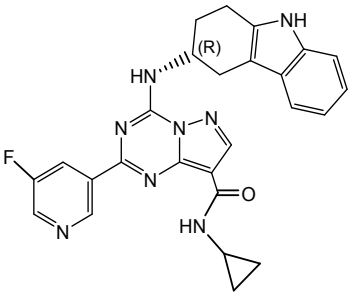
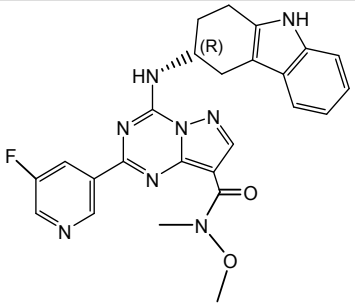
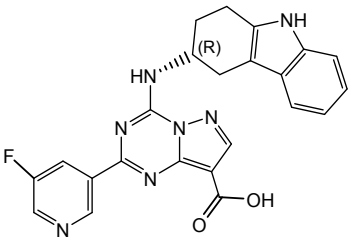
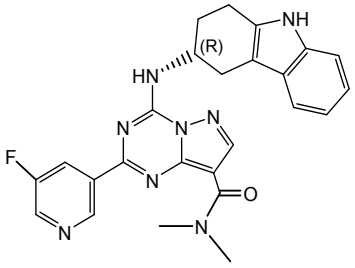
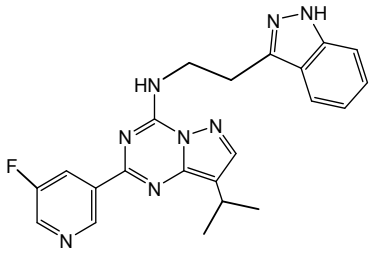
I-242			
I-243a		**I-243b**	
I-245		**I-246**	
I-247a		**I-247b**	
I-249a		**I-249b**	
I-249c			

I-250		**I-251**	
I-252a		**I-252b**	
I-252c			
I-253		**I-254**	
I-255		**I-256**	

I-257		**I-258**	
I-259a		**I-259b**	
I-259c			
I-260		**I-261**	
I-262		**I-263a**	

I-263b		**I-263c**	
I-264			
I-265		**I-266**	
I-267		**I-268**	
I-269		**I-270**	

I-271		**I-272**	
I-273		**I-274**	
I-275		**I-276**	
I-277		**I-278**	
I-279		**I-280**	

I-281		**I-282**	
I-283		**I-284**	
I-285		**I-286**	
I-287		**I-288**	
I-289			

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona cualquier compuesto seleccionado de los representados en la Tabla 1 anterior, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o una sal, éster o sal de éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para inhibir de manera medible AHR, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas modalidades, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es efectiva para inhibir de manera medible AHR, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas modalidades, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesite la composición. En algunas modalidades, una composición de esta invención se formula para administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los

portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias amortiguador como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o un residuo del mismo.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o

infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite

también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usen comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos de uso común, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas, también se pueden usar para fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluidas, entre otras, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen agregar agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden

administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera

emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservador tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes

solubilizantes o dispersantes convencionales.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo del anfitrión tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad

particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

La actividad de un compuesto usado en esta invención como inhibidor de AHR se puede analizar *in vitro* o *in vivo*. Se puede hacer una evaluación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la invención usando un modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, por ejemplo, un modelo de roedor o primate. Los ensayos a base de células pueden llevarse a cabo usando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que exprese AHR. Además, se pueden llevar a cabo ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo, ensayos de transcripción que usen una proteína purificada, transferencia Northern, RT-PCR, etc. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas y/o las consecuencias funcionales posteriores del tratamiento de células con compuestos de la invención. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a las proteínas o moléculas de ácido nucleico dentro de la célula. La unión del inhibidor puede medirse marcando radioactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula objetivo y determinando la

cantidad de marcador radiomarcado. Como alternativa, la unión del inhibidor se puede determinar ejecutando un experimento de competición en donde los nuevos inhibidores se incuben con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto usado en esta invención como un inhibidor de AHR se exponen en los ejemplos más adelante. Los ensayos mencionados anteriormente son ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención. El profesional experto puede apreciar que se pueden hacer modificaciones a los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de la misma, como descrito aquí. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto,

por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno o afección metabólica, cáncer, una infección bacteriana, un infección micótica, una infección parasitaria (por ejemplo, malaria), un trastorno autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, enfermedad hepática o un trastorno cardíaco.

En algunas modalidades, los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con AHR.

La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de

los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente

50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión

adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retrasar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del

tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilacturo-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas,

el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes como el glicerol, d) agentes desintegrantes como el agar - agar, el carbonato de calcio, la papa o el almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con

recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en donde liberan el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes

para tabletas y otras ayudas para la formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en donde liberan el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservador o amortiguador necesario según sea necesario. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para

aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Usos y métodos de tratamiento

De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a un método para inhibir AHR en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprenda el compuesto.

El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la materia. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, entre otros, ensayos biológicos, estudios de expresión génica e identificación biológica de objetivos.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a un método para inhibir AHR en un paciente que comprende la etapa de administrar al paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprenda el compuesto.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de AHR y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de AHR. Por lo tanto, en ciertas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por AHR que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, los términos trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediadas por AHR" tal como se usan en el presente documento significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en donde se sabe que AHR o un mutante de la misma desempeñan un papel. En consecuencia, otra modalidad de la presente invención se refiere al tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que AHR, o un mutante de las mismas, desempeñan un papel.

Los trastornos mediados por AHR están bien establecidos en la técnica. El nexo entre AHR y las enfermedades y/o afecciones por trastornos mediados por AHR como se menciona aquí está bien establecido en las técnicas relevantes. Por ejemplo, ver: Uyttenhove *et al.*, "Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase" *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, "AH RECEPTOR LIGANDS

IN CANCER: FRIEND AND FOE" *Nat. Rev. Cancer* December 2014, vol. 14(12), páginas 801-814; Moon *et al.*, "Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer" *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, page 51; Ishida *et al.*, "Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke" *Int. J. Cancer* Julio de 2015 vol. 15, no. 137(2), páginas 299-310; Ishida *et al.*, "Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer" *Carcinogenesis* February 2010 vol. 31(2), páginas 287-295. Su *et al.*, "Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer" *Anticancer Res*. Septiembre de 2013, vol. 33(9), páginas 3953-3961; Peng *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9" *BMC Cell Biol*. Abril de 2009 vol. 16; páginas 10-27; Jin *et al.*, "Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection" Toxicol Sci. August 2010, vol. 116(2), páginas 514-522; Head *et al.*, "The aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity" *Biochem. Pharmacol*. Febrero de 2009 vol. 15; no. 77(4), páginas 642-53; Jin *et al.*, "New

insights into the role of the aryl hydrocarbon receptor in the function of $CD11c^{+}$ cells during respiratory viral infection" *Eur. J. Immunol.* Junio de 2014, vol. 44(6), páginas 1685-98; Nguyen *et al.,* "Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research" *Front Immunol*. Octubre dce 2014, vol. 29, no. 5, páginas 551; Esser *et al.,* "The aryl hydrocarbon receptor in immunity" *Trends in Immunology*, Vol. 30, No. 9.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en las que el trastorno, enfermedad o afección es una enfermedad proliferativa tal como cáncer, un trastorno inflamatorio o una infección viral.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con cáncer u otro trastorno proliferativo. En ciertas modalidades, el método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En ciertas modalidades, el mamífero es un humano.

Como se usa en este documento, los términos "inhibición del cáncer" e "inhibición de la proliferación de células cancerosas" se refieren a la inhibición del

crecimiento, división, maduración o viabilidad de las células cancerosas, y/o causar la muerte de las células cancerosas, individualmente o en conjunto con otras células cancerosas, por citotoxicidad, agotamiento de nutrientes o la inducción de apoptosis.

Ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación es inhibida por los compuestos y composiciones descritos aquí y contra los cuales los métodos descritos aquí son útiles incluyen, pero no se limitan a, mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas, piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, paratiroides, pituitaria, timo, retina, úvea, conjuntiva, bazo, cabeza, cuello, tráquea, vesícula biliar, recto, glándula salival, glándula suprarrenal, garganta, esófago, ganglios linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón y estómago.

En algunas modalidades, el cáncer tratado por los compuestos o composiciones de la invención es un melanoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de cerebro, linfoma o cáncer de colon. En ciertas modalidades, el cáncer es un linfoma de derrame primario (PEL).

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada de un tumor benigno o maligno, carcinoma de cerebro, riñón,

hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor del cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, de Hodgkin y no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, un trastorno impulsado por MYD88, DLBCL, AB C DLBCL, un trastorno impulsado por IL-1, ardor latente de mieloma múltiple indolente o una leucemia.

El cáncer incluye, en algunas modalidades, sin limitación, leucemias (por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica), policitemia vera, linfoma (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin o enfermedad no

Hodgkin), macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, enfermedad de cadena pesada y tumores sólidos como sarcomas y carcinomas (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendrogloma, neuroma, melanoma, neuroma, melanoma y retinoblastoma).

En algunas modalidades, el cáncer es glioma, astrocitoma, glioblastoma multiforme (GBM, también conocido

como glioblastoma), meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, schwannoma, melanoma, neurofibrosarcoma, meningioma, melanoma, neuroblastoma oretinoblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer es neuroma acústico, astrocitoma (por ejemplo, grado I - astrocitoma pilocítico, grado II - astrocitoma de bajo grado, grado III - astrocitoma anaplásico, o grado IV - glioblastoma (GBM)), cordoma, linfoma del SNC, craneofaringioma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, glioma mixto, glioma del nervio óptico, subependimoma, meduloblastoma, meningioma, tumor cerebral metastásico, oligodendroglioma, tumores hipofisarios, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) o schwannoma. En algunas modalidades, el cáncer es un tipo que se encuentra más comúnmente en niños que en adultos, como glioma del tronco encefálico, craneofaringioma, ependimoma, astrocitoma pilocítico juvenil (JPA), meduloblastoma, glioma del nervio óptico, tumor pineal, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), o tumor rabdoide. En algunas modalidades, el paciente es un humano adulto. En algunas modalidades, el paciente es un niño o un paciente pediátrico.

El cáncer incluye, en otra modalidad, sin limitación, mesotelioma, hepatobiliar (conducto hepático y de billar), cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de

ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer testicular, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma una de la pelvis renal, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, mieloma múltiple, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario o cáncer de trompa de Falopio; cistadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejidos blandos y hueso; rabdomiosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma

de Ewing; cáncer anaplásico de tiroides; adenoma adrenocortical; cáncer de páncreas; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/estomacal (GIST); linfoma carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN); cáncer de glándulas salivales; glioma o cáncer cerebral; tumores de vaina del nervio periférico maligno asociados con neurofibromatosis-1 (MPNST); macroglobulinemia de Waldenström; o meduloblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer de ovario epitelial, cáncer de trompa de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejidos blandos y óseos, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, adenoma adrenocortical, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático ductal, adenocarcinoma de páncreas, glioma, neurofibromatosis-1 tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), macroglobulinemia de Waldenström; o meduloblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido, tal como un sarcoma, carcinoma o linfoma. Los tumores sólidos generalmente comprenden una masa anormal de tejido que típicamente no incluye quistes o áreas líquidas. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de carcinoma de células

renales o cáncer de riñón; carcinoma hepatocelular (HCC) o hepatoblastoma, o cáncer de hígado; melanoma; cáncer de mama; carcinoma colorrectal o cáncer colorrectal; cáncer de colon; cáncer de recto; cáncer anal cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC); cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario o cáncer de trompa de Falopio; cistadenocarcinoma seroso papilar o carcinoma seroso papilar uterino (UPSC); cáncer de próstata; cáncer testicular; cáncer de vesícula biliar; hepatocolangiocarcinoma; sarcoma sinovial de tejidos blandos y hueso; rabdomiosarcoma; osteosarcoma; condrosarcoma; sarcoma de Ewing; cáncer anaplásico de tiroides; carcinoma adrenocortical; cáncer de páncreas; carcinoma ductal pancreático o adenocarcinoma pancreático; cáncer gastrointestinal/estomacal (GIST); linfoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN); cáncer de glándulas salivales; glioma o cáncer cerebral; tumores de vaina del nervio periférico maligno asociados con neurofibromatosis-1 (MPNST); macroglobulinemia de Waldenström; o meduloblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, carcinoma colorrectal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de trompas de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar,

carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejidos blandos y óseos, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, cáncer anaplásico de tiroides, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma pancreático, glioma, cáncer de cerebro, tumores de la vaina del nervio periférico maligno asociados con neurofibromatosis-1 (MPNST), macroglobulinemia de Waldenström; o meduloblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular (HCC), hepatoblastoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, carcinoma de ovario, cáncer de trompa de Falopio, cistadenocarcinoma seroso papilar, carcinoma seroso papilar uterino (UPSC), hepatocolangiocarcinoma, sarcoma sinovial de tejidos blandos y óseos, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides anaplásico, carcinoma adrenocortical, cáncer de páncreas, carcinoma ductal pancreático, adenocarcinoma de páncreas, glioma, tumores de la vaina del nervio periférico maligno asociados con neurofibromatosis-1 (MPNST), macroglobulinemia de Waldenström; o meduloblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma hepatocelular (HCC). En algunas modalidades, el cáncer es hepatoblastoma. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de colon. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer rectal. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario o

carcinoma de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer epitelial de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de trompa de Falopio. En algunas modalidades, el cáncer es el cistadenocarcinoma seroso papilar. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma seroso papilar uterino (UPSC). En algunas modalidades, el cáncer es hepatocolangiocarcinoma. En algunas modalidades, el cáncer es sarcoma sinovial de tejidos blandos y óseos. En algunas modalidades, el cáncer es rabdomiosarcoma. En algunas modalidades, el cáncer es osteosarcoma. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer anaplásico de tiroides. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma adrenocortical. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático o carcinoma ductal pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es adenocarcinoma pancreático. En algunas modalidades, el cáncer es glioma. En algunas modalidades, el cáncer son tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST). En algunas modalidades, el cáncer es MPNST asociado a neurofibromatosis-1. En algunas modalidades, el cáncer es la macroglobulinemia de Waldenström. En algunas modalidades, el cáncer es meduloblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células

basales, cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumor cerebral, astrocitoma, tumor de cerebro y médula espinal, glioma de tronco encefálico, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, tumores embrionarios del sistema nervioso central, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma de primario desconocido, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor de células germinales extragonadal, cáncer de conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de células germinales de ovario, tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, cáncer de células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma

intraocular, tumores de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, linfoma relacionado con el SIDA, macroglobulinemia, cáncer de mama masculino, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, cáncer de cuello escamoso metastásico con oculto primario, carcinoma del tracto de la línea media que involucra gen NUT, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células de plasma, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), mieloma, mieloma múltiple, trastorno mieloproliferativo crónico, cáncer de la cavidad nasal, cáncer de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer de labio, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de senos paranasales, cáncer de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor hipofisario,

neoplasia de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer de mama, cáncer primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, carcinoma de células renales de células claras, cáncer de pelvis renal, cáncer de uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con tumor primario oculto, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de estómago, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter, cáncer de mama triple negativo (TNBC), tumor trofoblástico gestacional, primario desconocido, cáncer inusual de la infancia, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma uterino, macroglobulinemia de Waldenström o tumor de Wilms.

Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas, lo que resulta, por ejemplo, en la reducción del daño tisular, inflamación de las vías aéreas, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de

las vías respiratorias a las que se aplica la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, inducida por el ejercicio asma, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como un tratamiento integral de los sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, con síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como "bebés con sibilancias", una categoría de pacientes establecida de gran preocupación médica y que ahora se identifica a menudo como asmáticos incipientes o de fase temprana.

La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por la frecuencia reducida o la gravedad del ataque sintomático, por ejemplo, de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejora en la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Además, se puede evidenciar por la reducción del requerimiento de otra terapia sintomática, como la terapia destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo, antiinflamatorio o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede ser particularmente evidente en sujetos propensos a la "inmersión matutina". La "inmersión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje

sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir, en un momento normalmente bastante distante de cualquier terapia de asma sintomática administrada previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas a las que es aplicable la presente invención e incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria de adulto/aguda (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de vías respiratorias o pulmonar (EPOC, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con ellas, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, en particular otro tratamiento farmacológico inhalado. La invención también es aplicable al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, que incluye, pero no se limita a, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen la neumoconiosis (una enfermedad pulmonar inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvo) de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis,

antracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, p. eosinofilia, en particular trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos (por ejemplo, que implican infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares), incluida la hipereosinofilia, ya que afecta las vías respiratorias y/o pulmones, así como, por ejemplo, trastornos de las vías respiratorias relacionados con eosinófilos como consecuencia o concomitante de síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoos) (incluida la eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluido el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con el eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionadas por la reacción farmacológica.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus

eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida, acné vulgar y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tales como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones de los ojos tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca. y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz, incluida la rinitis alérgica, y la enfermedad inflamatoria en donde las reacciones autoinmunes están implicadas o tienen un componente o etiología autoinmunes, incluidos los trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia eritrocítica pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulamatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable enfermedad, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina,

enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca o queratoconjuntivitis vernácula, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambio minal), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, leptospiriosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad retiniana, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ecodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinentia pigmenti, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, severa, bronquítica e inducida por ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidad, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, EPOC (reducción del daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad

bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, quística fibrosis, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.

En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse según los métodos de esta invención se selecciona de gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) u osteoartritis.

En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse según los métodos de esta invención se selecciona de una enfermedad mediada por TH17. En algunas modalidades, la enfermedad mediada por TH17 se selecciona de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal que incluye la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse según los métodos de esta invención se selecciona de los trastornos alérgicos del síndrome de Sjogren, osteoartritis. Condiciones del ojo como alergia ocular,

conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz, incluida la rinitis alérgica.

En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con los métodos de esta invención se selecciona de dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angiitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado es útil para tratar una infección, enfermedad o afección viral. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad viral seleccionada de enfermedades retrovirales, tales como VIH-1, VIH-2, virus de leucemia de células T humanas I (HTLV-I), HTLV-II, HTLV-III, virus de inmunodeficiencia simia (SIV), virus asociado a linfadenopatía (LAV-2), virus T-linfotrófico simiano-I (STLV-I), STLV-II, STLV-III, virus B-linfotrófico simiano (SBL), virus de la leucemia del mono Gibbon (GALV), virus de la leucemia bovina (BLV), virus de la anemia infecciosa equina (EIAV), virus de la leucemia felina (FELV), virus de la leucemia murina (MuLV), virus de la leucosis aviar (ALV); otras

infecciones virales como hepadnaviridae (hepatitis B); herpesviridae (Herpes simple I, Herpes simple II, Varicela-Zóster, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus); parvoviridae (parvovirus humano B-19); papovaviridae (virus del papiloma humano tipos 1 a 60, virus JC y BK); virus de la viruela (variola mayor, variola menor, vaccinia, viruela del mono, viruela de la vaca, paravaccinia o virus del nodo de ordeñador, virus de la parapox u ORF, molusco contagioso) y cánceres, linfomas y otras leucemias.

Terapias combinadas

Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, los agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, pueden administrarse en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se esté tratando".

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, se administra en combinación con otro agente anticancerígeno, citotoxina o quimioterapéutico, a un paciente que lo necesite.

En ciertas modalidades, los agentes contra el cáncer o quimioterapéuticos usados en combinación con compuestos o

composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a metformina, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, taflupósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, topotecano, amsacrina, actinomicina, doxorrubicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, epirrubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalán, busulfán, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, ácido 13-cis-retinóico, 2-CdA, 2-clorodesoxiadenosina, 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, Abraxano, Accutane ®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleucina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido all-transretinoico, interferón alfa, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, trióxido de arsénico, Arzerra™, Asparaginasa, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumab, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Busulfex®,

C225, Leucovorina cálcica, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac™, Carboplatino, Carmustina, oblea de carmustina, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, Clorambucilo, Factor Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, Dacarbazina, Dacogen, Dactinomicina, Darbepoetina Alfa, Dasatinib, Daunomicina, clorhidrato de daunorrubicina, Daunorrubicina Liposomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileukin, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, acetato de dexametasonae, fosfato sódico de dexametasona, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorrubicina, Doxorrubicina Liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirrubicina, Epoetina Alfa, Erbitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginasa, Estramustina, Etiol, Etopophos®, Etopósido, Fosfato de Etopósido, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara®, Fludarabina, Fluoroplex®, Fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), Fluoximesterona, Flutamida, ácido folínico, FUDR®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec™, oblea de Gliadel®, GM-CSF, Goserelina, Factor estimulador de colonia de granulocitos, Factor estimulador de colonia de granulocitos y macrófagos, Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®,

Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, Hidrocortisona, Fosfato sódico de hidrocortisona, Succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de hidrocortona, Hidroxiurea, Ibritumomab, Ibritumomab, Tiuxetan, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Mesilato de imatinib, Imidazol Carboxamida, Interferón alfa, Interferón Alfa-2b (Conjugado con PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Intron A® (interferón alfa-2b), Iressa®, Irinotecano, Isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, Lapatinib, L-asparaginasa, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorina, Leukeran, Leukine™, Leuprolida, Leurocristina, Leustatin™, Ara-C Liposomal, Liquid Pred®, Lomustina, L-PAM, L-Sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, Maxidex, Mecloretamina, Clorhidrato de mecloretamina, Medralone®, Medrol®, Megace®, Megestrol, Acetato de megestrol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex™, Metotrexato, Metotrexato sódico, Metilprednisolona, Meticorten®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, Mustina, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, Nelarabina, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, Nilotinib, Nilutamida, Nipent®, Mostaza nitrogenada, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, Octreótido, Acetato de octreótido, Ofatumumab, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, Oprelvekin, Orapred®, Orasone®, Oxaliplatino, Paclitaxel, Paclitaxel unido a proteína, Pamidronato,

Panitumumab, Panretin®, Paraplatin®, Pazopanib, Pediapred®, PEG Interferón, Pegaspargasa, Pegfilgrastim, PEG-INTRON™, PEG-L-asparaginasa, PEMETREXED, Pentostatina, Mostaza de fenilalanina, Platinol®, Platinol-AQ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone®, Procarbazina, PROCRIT®, Proleukin®, Prolifeprospan 20 con implante de carmustina, Purinethol®, Raloxifene, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximab, Roferon-A® (Interferón Alfa-2a), Romiplostim, Rubex®, Clorhidrato de rubidomicina, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, Sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, Sorafenib, SPRYCEL™, STI-571, Streptozocin, SU11248, Sunitinib, Sutent®, Tamoxifen, Tarceva®, Targretin®, Tasigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, Temozolomida, Temsirolimus, Tenipósido, TESPA, Talidomida, Thalomid®, TheraCys®, Tioguanina, Thioguanine Tabloid®, Tiofosfoamida, Thioplex®, Tiotepa, TICE®, Toposar®, Topotecano, Toremifeno, Torisel®, Tositumomab, Trastuzumab, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, Vinblastina, Sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, Tartrato de vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, Ácido Zoledrónico, Zolinza, Zometa®, o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En ciertas modalidades, se puede administrar un agente inmuno-oncológico con un compuesto como se describe aquí

para el tratamiento de un trastorno proliferativo como se describe aquí. Como se usa en el presente documento, el término "un agente inmuno-oncológico" se refiere a un agente que es eficaz para potenciar, estimular y/o aumentar las respuestas inmunes en un sujeto. En algunas modalidades, la administración de un agente inmuno-oncológico con un compuesto como se describe en este documento tiene un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, un compuesto como el descrito en el presente documento se administra secuencialmente antes de la administración de un agente inmuno-oncológico. En algunas modalidades, un compuesto como el descrito en el presente documento se administra simultáneamente con un agente inmuno-oncológico. En algunas modalidades, un compuesto como el descrito en el presente documento se administra secuencialmente después de la administración de un agente inmuno-oncológico.

En algunas modalidades, un compuesto como el descrito en el presente documento puede formularse conjuntamente con un agente inmuno-oncológico.

Un agente de inmuno-oncología puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo o una molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmuno-oncológicos biológica incluyen, entre otros, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En algunas modalidades, un

anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas modalidades, un anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es (i) un agonista de un receptor estimulante (incluyendo un coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibitoria (incluyendo una co-inhibitoria) en células T, ambos resultados en amplificación de respuestas de células T específicas de antígeno.

Algunas de las moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores co-estimuladores o co-inhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC(PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores co-estimuladores o co-inhibidores es la familia de moléculas TNF que se unen a miembros de la familia de receptores de TNF afines, incluyendo CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, ABRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxoina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxoina α1β2, FAS, FAS, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico

es una citocina que inhibe la activación de células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de células T, para estimular una respuesta inmune.

En algunas modalidades, una combinación de un compuesto como el descrito en el presente documento, y un agente inmuno-oncológico puede estimular las respuestas de las células T. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de las células T (por ejemplo, inhibidores del punto de control inmunitario) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG -3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de células T como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de los receptores inhibitorios en las células NK o un agonista de los receptores activadores en las células NK. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agente que inhibe o agota los macrófagos o monocitos, que incluyen pero no se limitan a antagonistas de CSF-1R tales

como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico se selecciona de agentes agonistas que unen receptores co-estimuladores positivos, agentes bloqueantes que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de las células T antitumorales. , agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean el compromiso del receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), agotan o inhiben Tregs (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante el agotamiento *ex vivo* del cordón anti-CD25), inhibir las enzimas metabólicas como IDO o revertir/prevenir la energía o el agotamiento de las células T) y los agentes que desencadenan la activación inmune innata y/o inflamación en los sitios del tumor.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de CTLA-4. En algunas modalidades, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo antagonista de CTLA-4. En algunas modalidades, un anticuerpo CTLA-4 antagonista es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico

es un antagonista de PD-1. En algunas modalidades, un antagonista de PD-1 se administra por infusión. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de Muerte-1 Programada (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas modalidades, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo antagonista de PD-1. En algunas modalidades, un anticuerpo PD-1 antagonista es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado a la porción Fc de IgG1, llamada AMP-224.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de PD-L1. En algunas modalidades, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo antagonista de PD-L1. En algunas modalidades, un anticuerpo PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C(WO2013/79174).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de LAG-3. En algunas modalidades, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo LAG-3 antagonista. En algunas modalidades, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601,

WO009/44273).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agonista de CD137 (4-1BB). En algunas modalidades, un agonista de CD137 (4-1BB) es un anticuerpo agonista de CD137. En algunas modalidades, un anticuerpo CD137 es urelumab o PF-05082566 (WO12/32433).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agonista de GITR. En algunas modalidades, un agonista de GITR es un anticuerpo de GITR agonista. En algunas modalidades, un anticuerpo GITR es BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) o MK-4166 (WO11/028683).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de IDO. En algunas modalidades, un antagonista de IDO es INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod o NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agonista de OX40. En algunas modalidades, un agonista de OX40 es un anticuerpo agonista de OX40. En algunas modalidades, un anticuerpo OX40 es MEDI-6383 o MEDI-6469.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de OX40L. En algunas modalidades, un antagonista de OX40L es un anticuerpo antagonista de OX40. En algunas modalidades, un antagonista de OX40L es RG-7888 (WO06/029879).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agonista de CD40. En algunas modalidades, un agonista de CD40 es un anticuerpo CD40 agonista. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de CD40. En algunas modalidades, un antagonista de CD40 es un anticuerpo antagonista de CD40. En algunas modalidades, un anticuerpo CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agonista de CD27. En algunas modalidades, un agonista de CD27 es un anticuerpo CD27 agonista. En algunas modalidades, un anticuerpo CD27 es varlilumab.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolimab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab, o tremelimumab.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibitorio PD-1 y PD-L1 pueden

desencadenar células T reactivas al tumor activadas y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número creciente de histologías tumorales, incluidos algunos tipos de tumores que convencionalmente no se han considerado inmunoterapia sensibles. Ver, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.*, (2016) Sci. Transl. Med. 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha demostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con CCR que han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia antiangiogénica previa.

En algunas modalidades, la terapéutica inmunomoduladora induce específicamente la apoptosis de las células tumorales. Las terapias inmunomoduladoras aprobadas que pueden usarse en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); mebutato de ingenol (Picato®, LEO Pharma).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es una vacuna contra el cáncer. En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración asintomático o mínimamente

sintomático (resistente a las hormonas); y talimogene laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia viral oncolítica modificada genéticamente aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y nodales no resecables en melanoma. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico se selecciona de una terapia viral oncolítica tal como pexastimogene devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina cinasa (TK-) diseñado para expresar GM-LCR, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus huérfano entérico respiratorio (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, incluido el cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma de páncreas (NCT00998322); y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus diseñado para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de células T, en cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados, tales como cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas

de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), se estudiaron los virus vaccinia diseñados para expresar beta-galactosidasa (beta-gal)/beta-glucoronidasa o beta-gal/simulador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente. en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompa de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en cáncer de vejiga (NCT02365818).

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico se selecciona de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en factor de crecimiento TK y vaccinia diseñado para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina al fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de inmunoterapia a base de péptidos dirigidos a mutaciones RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus de ingeniería designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de estomatitis vesicular (VSV) diseñado para expresar la glucoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), que puede diseñarse

para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de células T $CD8^+$ específicas de antígeno.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es una célula T diseñada para expresar un receptor de antígeno quimérico, o CAR. Las células T diseñadas para expresar el receptor de antígeno quimérico se denominan células CAR-T.

Se han construido CARs que consisten en dominios de unión, que pueden derivarse de ligandos naturales, fragmentos variables de cadena sencilla (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de superficie celular, fusionados a endodominios que son el extremo funcional del receptor de células T (TCR), como el dominio de señalización CD3-zeta de TCRs, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Después de la unión al antígeno, tales CARs se unen a vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

Por ejemplo, en algunas modalidades, la célula CAR-T es una de las descritas en la patente de Estados Unidos 8,906,682 (junio; incorporada aquí como referencia en su totalidad), que describe células CAR-T diseñadas para comprender un dominio extracelular que tiene un antígeno dominio de unión (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta compleja del receptor de antígeno de células T (tal

como CD3 zeta). Cuando se expresa en la célula T, CAR puede redirigir el reconocimiento de antígeno basado en la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en células B malignas. Más de 200 ensayos clínicos están actualmente en curso empleando CAR-T en una amplia gama de indicaciones. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador es un activador del receptor huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico γ (RORγt). RORγt es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y mantenimiento de subconjuntos efectores Tipo 17 de células T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como la diferenciación de subpoblaciones de células inmunes innatas que expresan IL-17 como células NK. En algunas modalidades, un activador de RORγt es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un inmunoestimulador de CpG que se está estudiando para linfomas de células B, foliculares y otros (NCT02254772). Los agonistas

o activadores de TLR8 que pueden usarse en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que se está estudiando para el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02124850) y cáncer de ovario (NCT02431559).

Otros agentes inmuno-oncológicos que pueden usarse en la presente invención incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

En algunas modalidades, un agente inmunoestimulador se selecciona de elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor de tipo toll, y un activador de RORγt.

En algunas modalidades, una terapia inmunoestimuladora es la interleucina 15 humana recombinante (rhIL-15). El rhIL-15 se ha probado en la clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y leucemias (NCT02689453). En algunas

modalidades, un agente inmunoestimulador es la interleucina humana recombinante 12 (rhIL-12). En algunas modalidades, un inmunoterapéutico a base de IL-15 es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto de una forma sintética de IL-15 endógeno complejado a la proteína de unión a IL-15 soluble IL-15 cadena alfa del receptor (IL15: sIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02452268). En algunas modalidades, una interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 o NCT02542124.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico se selecciona de los descritos en Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immune.oncology", Cancer Therapy 2015, vol. 14, páginas 603-622, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, se selecciona un agente inmuno-oncológico de los ejemplos descritos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams *et al.* En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es una molécula pequeña que se dirige a un objetivo de inmuno-oncología seleccionado de los listados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams *et al.* En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agente de molécula pequeña seleccionado de los enumerados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams *et al.*

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico se selecciona de los agentes inmuno-oncológicos de molécula pequeña descritos en Peter L. Toogood, "Small nmolecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, vol. 28, páginas 319-329, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un agente dirigido a las rutas como se describe en Peter L. Toogood.

En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico se selecciona de los descritos en Sandra L. Ross *et al.*, "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, PLoS ONE 12 (8): e0183390, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®). En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico EGFR/CD3. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) activa las células T. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) activa

las células T, que liberan citocinas que inducen la regulación positiva de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS en células espectadoras. En algunas modalidades, una construcción de anticuerpo acoplador de células T biespecíficas (BiTE®) activa las células T que dan como resultado una lisis de células presentes inducida. En algunas modalidades, las células espectadoras están en tumores sólidos. En algunas modalidades, las células espectadoras que se lisan están cerca de las células T activadas con BiTE®. En alguna modalidad, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas de antígeno asociado a tumor (TAA). En alguna modalidad, las células espectadoras comprenden células cancerosas EGFR negativas. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas modalidades, un agente inmuno-oncológico es una célula T expansiva de tumor expandida *ex vivo*. En algunas modalidades, un agente de inmuno-oncología es una construcción de anticuerpos biespecíficos o receptores de antígeno quimérico (CAR) que conectan directamente las células T con antígenos de superficie asociados a tumores (TAA).

En ciertas modalidades, se puede administrar una combinación de 2 o más agentes terapéuticos junto con los compuestos de la invención. En ciertas modalidades, se puede administrar una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con los compuestos de la invención.

Otros ejemplos de agentes con los que los inhibidores de esta invención también se pueden combinar incluyen, sin limitación: vitaminas y suplementos nutricionales, vacunas contra el cáncer, tratamientos para neutropenia (por ejemplo, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamientos para trombocitopenia (por ejemplo, sangre transfusión, eritropoyetina), inhibidores de PI3 quinasa (PI3K), inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de CPT1, activadores de AMPK, inhibidores de PCSK9, inhibidores de la proteasa del sitio 1 SREBP, inhibidores de la HMG CoA-reductasa, antieméticos (por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT3, antagonistas de la dopamina, antagonistas de los receptores NK1, antagonistas de los receptores de histamina, cannabinoides, benzodiacepinas o anticolinérgicos), tratamientos para la enfermedad de Alzheimer como Aricept® y Excelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexephendilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) como el interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma como el albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes

inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofofamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueadores, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes de ácidos biliares y niacina; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina; y agentes antidiabéticos como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptidos inhibidores gástricos, inhibidores de DPP-

4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlinitida) e insulina y análogos de insulina.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en combinación con agentes antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o un ARNip terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, acetaminofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato Rheumatrex®), sales de oro como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina

(Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®), inhibidores de anti-Jak tales como tofacitinib, anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-T-cell" tales como abatacept (Orencia®), agentes "anti-IL-6" tales como tocilizumab (Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales tales como tanezumab, anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión a ácidos biliares tales como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como leche de magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®),

corticosteroides inhalados tales como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar®, y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), y flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromolin sódico (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®), y zalcitabina (Hivid®), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®), y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de entrada tales como enfuvirtide (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib

(Velcade®), y dexametasona (Decadron®) en combinación con lenalidomida (Revlimid®), o cualquier combinación (es) de los mismos.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado se administra en combinación con un agente antiviral, que incluye, por ejemplo, aciclovir, penciclovir, cidofovir, idoxuridina, zidovudina, ribavarina, amantadina, foscarnet, didanosina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, zalcitabina, rimantadina, calaciclovir, famiciclovir, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, zidovudina-lamivudina, TRIZIVIR (zidovudina, lamivudina, abacavir), EPZICOM-abaiv-abaiv-a-uva, efavirenz, nevirapina y delavirdina, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir. En algunas modalidades, el agente antiviral es un agente anti-influenza que incluye, por ejemplo, rimantadina, amantadina, oseltamivir y zanamivir.

Los agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclada junto con un compuesto de esta invención en una sola composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden presentarse simultáneamente, secuencialmente o

dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de las cinco horas entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y los términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una única forma de dosificación unitaria. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de ambos, un compuesto proporcionado y un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deberían formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de una invención.

En aquellas composiciones que comprendan un agente

terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia usando solo ese agente terapéutico. En tales composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0.01 - 100 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención, o puede administrarse antes o después de la administración de un compuesto de la presente invención. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con más detalle más adelante. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención puede administrarse hasta 5 minutos, 10

minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas o 18 horas antes del agente terapéutico. En otras modalidades, un compuesto de la fórmula **I'** puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas o 18 horas después del agente terapéutico.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLIFICACIÓN

Como se representa en los ejemplos a continuación, en ciertas modalidades ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Ejemplo 1A

DRE-ensayo de reportero de luciferasa

El AHR se une a los elementos sensibles a la dioxina (DRE) corriente arriba de los genes que activa. Una medida de la actividad AHR es la activación de un gen reportero, tal como luciferasa, corriente abajo de uno o varios elementos DRE. La actividad de luciferasa reflejará la activación e inhibición de AHR en las células que expresan su reportero.

Hepa1-6 o Hepa-1c1c7 de murino u otra línea celular murina con un indicador de DRE-luciferasa transfectada de manera estable o transitoria se sembraron en placas en medios (placas de 96 pocillos, 384 pocillos u otras placas) y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2. Del mismo modo, HepG2 humano u otra línea celular humana con un indicador de DRE-luciferasa transfectada de manera estable o transitoria se colocaron en placas en medios (placas de 96 pocillos, 384 pocillos u otras placas) y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2.

Al día siguiente, se añadieron un ligando activador de AHR, tal como TCDD, cinurenina, ITE (éster metílico de ácido 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftoflavona), FICZ (6-formilindolo(3,2-b)carbazol u otros ligandos AHR, con o sin antagonista de AHR.

Las células se incubaron durante 4, 15 o 24 horas u otro punto de tiempo y luego se lisaron para determinar la

actividad de luciferasa como una lectura de la activación o inhibición de AHR. La luciferasa se midió con un kit comercial tal como el kit Promega Luciferase o cualquier kit o reactivos que proporcionen el sustrato de luciferina para medir la actividad de la luciferasa. El nivel de luciferasa con solo ligando activador agregado fue la señal máxima, mientras que la luciferasa sin ligando fue la señal mínima. Los valores de IC_{50} se determinaron como la concentración que inhibe la mitad de la actividad luciferasa. Los compuestos ensayados y sus valores de IC_{50} se muestran en la Tabla 2, a continuación.

En algunas modalidades, los compuestos tienen una IC_{50} de 5-20 µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 5$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 1$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 0.1$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 0.01$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 0.001$ µM.

La actividad de ciertos compuestos de la presente invención obtenida por el ensayo anterior se expone en la Tabla 2, a continuación.

En la Tabla 2, los valores de IC_{50} se informan como A, B, C y D, por lo que A representa una IC_{50} de < 0.5 µM; B representa una IC_{50} de entre 0.5 y 1.0 µM; y C representa una IC_{50} de entre 1.0 y 1.5 µM; y D representa una IC_{50} de > 1.5 µM.

Tabla 2. Valores de IC_{50} para compuestos seleccionados analizados de acuerdo con el ejemplo 1A.

Compuesto	IC_{50}
I-1	C
I-2	A
I-3	C
I-4	A
I-5	D
I-6	A
I-7	A
I-9	C
I-19	B

Ejemplo 1B

DRE-ensayo reportero de luciferasa (Método alternativo)

El AHR se une a los elementos sensibles a la dioxina (DRE) corriente arriba de los genes que activa. Una medida de la actividad AHR es la activación de un gen reportero tal como luciferasa, corriente abajo de uno o varios elementos DRE. La actividad de luciferasa reflejará la activación e inhibición de AHR en las células que expresan su reportero.

Hepa1-6 o Hepa-1c1c7 de murino u otra línea celular murina con un indicador de DRE-luciferasa transfectada estable o transitoriamente se sembraron en medios en placas (placas de

96 pocillos, 384 pocillos u otras placas) y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2 o compuesto y agonista se añadieron en el momento del recubrimiento. Del mismo modo, HepG2 humano u otra línea celular humana con un indicador de DRE-luciferasa transfectada estable o transitoriamente se colocaron en placas en medios (placas de 96 pocillos, 384 pocillos u otras placas) y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2 o se agregaron compuesto y agonista en el momento del recubrimiento.

En el momento en que las células se colocan en placas o después de la incubación durante la noche, un ligando activador de AHR, tal como TCDD, cinurenina, ITE (éster metílico de ácido 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftoflavona), FICZ (6-formilindolo (3,2-b) carbazol u otros ligandos AHR, se añadieron con o sin antagonista AHR.

Las células se incubaron durante 4, 15 o 24 horas u otro punto de tiempo y luego se lisaron para determinar la actividad luciferasa como una lectura de la activación o inhibición de AHR. La luciferasa se midió con un kit comercial tal como el kit Promega Luciferase o cualquier kit o reactivos que proporcionen el sustrato de luciferina para medir la actividad de la luciferasa. El nivel de luciferasa con solo ligando activador agregado fue la señal máxima, mientras que la luciferasa sin ligando fue la señal mínima. Los valores de

IC_{50} se determinaron como la concentración que inhibe la mitad de la actividad luciferasa. Los compuestos ensayados y sus valores de IC_{50} se muestran en la Tabla 3, a continuación.

En algunas modalidades, los compuestos tienen una IC_{50} de 5-20 µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 5$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 1$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 0.1$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 0.01$ µM. En algunas modalidades, los compuestos tienen una $IC_{50} \leq 0.001$ µM.

La actividad de ciertos compuestos de la presente invención como se obtiene por el ensayo anterior se expone en la Tabla 3, a continuación.

En la Tabla 3, los valores de IC_{50} se informan como A, B, C y D, por lo que A representa una IC_{50} de < 0.5 µM; B representa una IC_{50} de entre 0.5 y 1.0 µM; y C representa una IC_{50} de entre 1.0 y 1.5 µM; y D representa una IC_{50} de > 1.5 µM.

Tabla 3. Valores IC_{50} para compuestos seleccionados analizados de acuerdo con el ejemplo 1B.

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
I-1	A	I-58	D
I-2	A	I-59	A
I-3	A	I-60	B
I-4	A	I-61	A

I-5	**A**	**I-62**	**A**
I-6	**A**	**I-63**	**A**
I-7	**D**	**I-64**	**A**
I-8	**D**	**I-65**	**A**
I-9	**B**	**I-66**	**A**
I-10	**D**	**I-67**	**A**
I-11	**A**	**I-68**	**B**
I-13	**D**	**I-69**	**A**
I-14	**D**	**I-70**	**A**
I-15	**A**	**I-71**	**A**
I-16	**A**	**I-72**	**A**
I-19	**A**	**I-73**	**A**
I-20	**A**	**I-74**	**B**
I-21	**A**	**I-75a**	**D**
I-22	**A**	**I-75b**	**D**
I-23	**A**	**I-77**	**A**
I-24	**D**	**I-78**	**A**
I-25	**D**	**I-79**	**A**
I-26	**D**	**I-80**	**B**
I-27a	**B**	**I-81**	**A**
I-28a	**D**	**I-82b**	**D**
I-29	**D**	**I-83**	**A**

I-30	**A**	**I-84**	**D**
I-31	**D**	**I-85**	**B**
I-32a	**D**	**I-86**	**A**
I-33	**A**	**I-87**	**A**
I-34	**D**	**I-88**	**B**
I-35	**D**	**I-89**	**A**
I-36	**D**	**I-90**	**A**
I-37a	**D**	**I-91**	**A**
I-38	**D**	**I-92**	**A**
I-39	**A**	**I-93**	**A**
I-40	**A**	**I-94a**	**D**
I-41	**D**	**I-95**	**D**
I-42a	**D**	**I-96**	**A**
I-43	**B**	**I-97a**	**D**
I-44	**D**	**I-98a**	**D**
I-45	**A**	**I-99**	**A**
I-46	**A**	**I-100**	**D**
I-47	**A**	**I-101**	**A**
I-48	**A**	**I-102**	**A**
I-49	**A**	**I-103**	**A**
I-50	**D**	**I-104**	**B**
I-51	**A**	**I-105**	**A**

I-52	**B**	**I-106**	**A**
I-53	**A**	**I-107**	**A**
I-54	**A**	**I-108**	**A**
I-55	**A**	**I-109**	**A**
I-56	**A**	**I-110**	**B**
I-57	**A**	**I-111**	**A**
I-120	**D**	**I-185**	**D**
I-121	**D**	**I-186**	**B**
I-122	**D**	**I-187a**	**D**
I-123	**C**	**I-187b**	**D**
I-124	**D**		
I-125	**D**	**I-189**	**D**
I-126	**A**	**I-190a**	**D**
I-128a	**D**	**I-190b**	**D**
I-128b	**D**	**I-192**	**B**
I-129	**A**	**I-193**	**D**
I-130	**A**	**I-194**	**D**
I-131	**A**	**I-195**	**D**
I-132	**B**	**I-196**	**A**
I-133	**A**	**I-197**	**A**
I-134	**D**	**I-198a**	**A**
I-135	**A**	**I-198b**	**B**

I-136	**A**	**I-200**	**A**
I-137a	**A**	**I-201**	**A**
I-137b	**A**	**I-202**	**A**
I-139a	**A**	**I-203**	**A**
I-139b	**A**	**I-204a**	**A**
I-141	**A**	**I-204b**	**A**
I-142	**D**	**I-206**	**D**
I-143	**D**	**I-207**	**D**
I-144a	**C**	**I-208**	**D**
I-144b	**A**	**I-209**	**B**
I-146a	**D**	**I-210**	**C**
I-146b	**D**	**I-211**	**D**
I-148	**D**	**I-212**	**D**
I-149	**D**	**I-213**	**A**
I-150a	**A**	**I-214**	**A**
I-150b	**C**	**I-215**	**D**
I-152a	**D**	**I-216a**	**B**
I-152b	**A**	**I-216b**	**D**
I-154	**A**	**I-218**	**A**
I-155	**B**	**I-219**	**A**
I-156	**D**	**I-220**	**A**
I-157	**D**	**I-221**	**D**

I-158a	**D**	**I-222a**	**A**
I-158b	**D**	**I-222b**	**A**
I-160a	**D**	**I-224**	**A**
I-160b	**D**	**I-225**	**A**
I-162	**A**	**I-226**	**A**
I-163	**A**	**I-227**	**A**
I-164	**A**	**I-228**	**D**
I-165	**A**	**I-229**	**D**
I-166	**A**	**I-230**	**A**
I-167	**D**	**I-231**	**D**
I-168	**D**	**I-232**	**A**
I-169	**B**	**I-233**	**B**
I-170	**D**	**I-234**	**B**
I-171	**C**	**I-235**	**A**
I-172	**C**	**I-236**	**D**
I-173	**D**	**I-237**	**A**
I-174	**D**	**I-238**	**D**
I-175	**D**	**I-239**	**D**
I-176	**D**	**I-240**	**D**
I-177	**A**	**I-241**	**A**
I-178	**D**	**I-242**	**A**
I-179	**A**	**I-243a**	**D**

I-180	**B**	**I-243b**	**D**
I-181	**D**	**I-245**	**D**
I-182	**D**	**I-246**	**C**
I-183	**D**	**I-247**	**D**
I-184	**D**	**I-248**	**D**
I-249a	**A**	**I-249b**	**A**
I-250	**D**	**I-251**	**D**
I-252a	**A**	**I-252b**	**A**
I-253	**A**	**I-254**	**D**
I-255	**A**	**I-256**	**A**
I-257	**A**	**I-258**	**D**
I-259a	**A**	**I-259b**	**A**
I-260	**D**	**I-261**	**D**
I-262	**A**	**I-263a**	**C**
I-263b	**C**	**I-264**	**D**
I-265	**A**	**I-266**	**D**
I-267	**A**	**I-268**	**D**
I-269	**D**	**I-270**	**A**
I-271	**D**	**I-272**	**D**
I-273	**C**	**I-274**	**A**
I-275	**A**	**I-276**	**A**
I-277	**A**	**I-278**	**A**

I-279	**D**	**I-280**	**D**
I-281	**A**	**I-282**	**A**
I-283	**D**	**I-284**	**B**
I-285	**D**	**I-286**	**A**
I-287	**D**	**I-288**	**A**
I-289	**A**		

Ejemplo 1C

Estudio de farmacocinética en ratones

Las formulaciones de compuestos expuestos en la Tabla 4 se administraron por vía intravenosa u oral a través de sonda a ratones CD-1. Típicamente, a 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas después de la dosis, la sangre se recogió y procesó en plasma por centrifugación y se almacenó a -80°C hasta el análisis.

Se añadió estándar interno a cada muestra antes de la precipitación de proteínas con acetonitrilo. Los precipitados se filtraron a través de una placa de filtro de eliminación de fosfolípidos Phree y las muestras se analizaron por LC/MS/MS. Se preparó una curva estándar en plasma desde típicamente 1.0 ng/mL hasta 3000 ng/mL y se procesó de la misma manera que las muestras. El análisis de la muestra se llevó a cabo típicamente en un sistema LC/MS/MS adecuado equipado con una columna analítica UPLC y compuestos eluidos de la columna analítica con un gradiente de 30-95% de ácido fórmico al 0.1%

(v/v) en ACN: 0.1% fórmico ácido (v/v) en agua. La detección espectrométrica de masas del compuesto de prueba y el patrón interno se llevó a cabo mediante MRM en modo positivo. La farmacocinética de cada compuesto se analizó mediante el software Phoenix WinNonlin (Pharsight, St. Louis, MO) mediante un análisis no compartimental. Los resultados se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Datos farmacocinéticos de ratón según el ejemplo 1C

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Ruta	Formulación	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T^{1/2}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	T_{last} (h)	AUC 0-last (ng*h/mL)	AUC 0-inf (ng*h/mL)	Biodisponibilidad (%)
I-137a	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400:Agua=5:75:20, solución			8.2	6.6	25	24	1921	2008	
I-137a	30	po	3 mg/mL en 0.5% metil-celulosa y 0.2%Tween 80, suspensión	953	0.5	3.5			24	3782	3835	19
I-137b	3	iv	1.5 mg/mL en			11.2	16.6	37	24	1220	1352	

			DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución									
I-137b	30	po	3 mg/mL en 0.5% metilce-lulosa y 0.2%Tween 80, suspen-sión	476	2	5.9			24	3630	3828	28
I-144b	30	po	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			1.3	0.8	44	6	1140	1145	
I-144b	30	po	3 mg/mL en 0.5% metil-celulosa y 0.2%Tween 80, suspen-sión	599	0.2	2			6	613	727	6
I-154	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			12	13.7	16.5	24	2414	3034	
I-154	30	po	3 mg/mL en 0.5% metil-	840	2	9.6			24	9358	11207	39

			celulosa y 0.2%Tween 80, suspen-sión									
I-198a	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400 :Agua= 5:75:20, solución			4.3	12.1	64.8	24	765	772	
I-198a	30	po	3.00 mg/mL en 0.5% Metil-celulosa, suspen-sión	721	1	4.2			24	3961	4048	52
I-201	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			8.52	19.6	37.5	24	1203	1334	
I-201	30	po	3.00 mg/mL en 0.5% Metil-celulosa, suspen-sión	1413	1	7.16			24	9653	10558	79
I-203	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400:			2.3	5.8	88.5	12	555	565	

			A gua=5:75 :20, solución									
I-203	30	po	3.00 mg/mL en 0.5% Metil-celulosa, suspen--sión	604	0.2	0.7			6	656	657	12
I-204b	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			0.9	4	110	6	454	455	
I-204b	30	po	3.00 mg/mL en 0.5% Metil-celulosa, suspen-sión	55	0.2	3.2			12	63	67	2
I-219	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			0.7	2.4	73.3	6	678	682	
I-219	30	po	3.00 mg/mL en 30%PEG 400/10% solutol/60%agua,	48.9	0.2				12	132	215	2

			suspen-sión									
I-222a	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			2.4	1.5	36.9	6	1329	1329	
I-222a	30	po	3.00 mg/mL en 30%PEG 400/10% solutol/60%agua, solución	2873	0.2	1.7			12	2231	2239	16
I-222b	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			1.8	2	88.1	6	564	567	
I-222b	30	po	3.00 mg/mL en 30%PEG 400/10% solutol/60%agua, solución	2167	0.2	3.3			24	2865	2870	51
I-39	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5:			1.31	3.5	53.7	6	908	931	

			75:20, solución									
I-39	30	po	3.00 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución	799		3.35			24	1597	1609	17
I-40	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			8.4	24	41.2	24	1066	1213	
I-40	30	po	3.00 mg/mL en 30%PEG 400/10% solutol/60%agua, solución	853	2	8.8			24	7560	9142	75
I-65	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400 :Agua=5: 75:20, solución			0.7	2.7	93.1	4	522	537	
I-65	30	po	3.00 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5:	574	0.2	0.8			6	370	373	7

			75:20, solución									
I-70	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			1.08	3.2	54.9	6	862	872	
I-70	30	po	10.0 mg/mL en 30%PEG /70%(20 % hp-?-CD) solución, solución clara	900	0.5	2.26			12	1944	1993	26
I-73	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			2	7.7	90	12	553	556	
I-73	30	po	3.00 mg/mL en 0.5% Metil-celulosa, suspensión	37.5	1	2.1	6		24	96	108	2
I-75a	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5:			13.8	13.7	14.4	24	2666	2265	

			75:20, solución									
I-75a	30	po	3.0 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución	969	2	9.8			24	13579	936	51
I-103	3	iv	3.00 mg/mL en 40%PEG 400/10% solutol/50%agua, solución			0.62	1.4	43.9	6	1137	1140	
I-103	30	po	6.00 mg/mL en 40%PEG 400/10% solutol/50%agua, solución	713	0.2	2.15			12	649	671	6
I-107	3	iv	3.00 mg/mL en DMSO: solutol: agua=5:10:85, solución			2.18	43.2	540	6	88	92	
I-107	15	po	3.00 mg/mL en DMSO: solutol: agua=5:1	0	0				0	0	0	0

			0:85, solución									
I-2	3	iv	3.00 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución			1.99	9.6	82	6	554	610	
I-2	30	po	6.00 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución	182	0.2	3.9			24	730	743	12
I-259a	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución clara			1.2	4.7	59	6	825	842	
I-259a	30	po	3.0 mg/mL en 0.5% metilce-lulosa, suspen-sión opaca homo-génea	82	0.5	1.2			6	237	249	3
I-118	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:P			0.6	4.9	136	4	364	368	

			EG400: Agua=5: 75:20, solución clara									
I-118	30	po	3.0 mg/mL en 0.5% metilce-lulosa, suspen-sión opaca homo-génea	41	1	1.9			6	107	121	3
I-126	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20, solución clara			8.8	17	30	24	1463	1651	
I-126	30	po	3.0 mg/mL en 0.5% metilce-lulosa, suspen-sión opaca homo-génea	1870	1	6.1			24	13748	14741	100
I-129	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400: Agua=5: 75:20,			14	22	31	24	1339	1615	

			solución clara									
I-129	30	po	3.0 mg/mL en 0.5% metilcelulosa, suspensión opaca homogénea	1043	2	6.4			24	7034	7532	53
I-130	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400:Agua=5:75:20, solución clara			2.6	7.5	39	12	1223	1272	
I-130	30	po	3.0 mg/mL en 0.5% metilcelulosa, suspensión opaca homogénea	936	2	3.5			24	6624	6689	53
I-59	3	iv	1.5 mg/mL en DMSO:PEG400:Agua=5:75:20, solución clara			6.6	11.2	53	24	925	949	

I-59	30	po	3.0 mg/mL en 0.5% metilce-lulosa, suspensión opaca homo-génea	719	0.5	4.3			24	2110	2130	22

Ejemplo 1D

Ensayo de estabilidad metabólica de S9 en hígado de ratón *in vitro*

Células S9 de hígado de ratón CD-1 se adquirieron de Corning o XenoTech LLC o BioreclamationIVT, LLC o WuXi preparadas. Las células se almacenaron a -80°C en un congelador antes de su uso. β-Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), Glucosa 6-fosfato (G6P), Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa de levadura (G6PDH), sal trisódica de uridina ácido 5′-difosfoglucurónico (UDPGA) y sal litio de adenosina 3'-fosfato 5'-fosfosulfato hidratado (PAPS) estaban disponibles comercialmente de Sigma.

Los compuestos se diluyeron en DMSO para hacer una solución madre 10 mM. Se diluyeron 5 µL de esta solución madre (10 mM, DMSO) con 45 µL de DMSO y 450 µL de 50% de metanol/agua para hacer una solución madre intermedia (100 µM, 45% MeOH, 10% DMSO). Se diluyeron 50 µL de solución madre intermedia con 450 µL de amortiguador de fosfato 100 mM para hacer una solución madre final (10 µM, MeOH al 4.5%, DMSO al 1%). Se

añadieron 10 µL de solución madre final al sistema S9 de hígado de 90 µl (concentración final de 1 µM, 0.45% de MeOH, 0.1% de DMSO).

Los compuestos de prueba se incubaron a 37°C con células S9 de hígado (agrupado de varios donantes) a 1 µM en presencia de un sistema de regeneración de NADPH, UDPGA y PAPS a 1 mg/mL de proteína S9. Se extrajeron muestras de tiempo (0 y 60 minutos) y se mezclaron inmediatamente con acetonitrilo frío que contenía patrón interno (IS). Las muestras se analizaron por LC/MS/MS y la desaparición de los compuestos de prueba se evaluó en función de las relaciones de área pico de analito/IS (sin curva estándar). Todas las muestras fueron inyectadas y analizadas usando LC-MS/MS. Las relaciones de área pico estándar analito/interno se convirtieron al porcentaje restante (% restante) con la siguiente ecuación: % restante a 60 min = (relación de área pico de analito a IS a 60 min/relación de área pico de analito a IS en t = 0) x 100%. Los resultados se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Datos de estabilidad de ratón de acuerdo con el ejemplo 1D

Compuesto	Estabilidade de S9 de ratón: % Restante Después de 60 Minutos	Compuesto	Estabilidade de S9 de ratón: % Restante Después de 60 Minutos
I-6	0	**I-40**	87

I-2	13	**I-39**	30
I-4	0	**I-36**	29
I-21	26	**I-30**	11
I-16	2	**I-235**	2
I-109	10	**I-224**	0
I-107	0	**I-222b**	0
I-106	1	**I-222a**	1
I-105	8	**I-219**	5
I-103	7	**I-214**	0
I-101	1	**I-209**	0
I-98b	0	**I-208**	0
I-96	36	**I-204b**	0
I-92	0	**I-203**	0
I-90	11	**I-202**	0
I-81	2	**I-201**	34
I-78	1	**I-200**	0
I-75a	65	**I-198a**	30
I-73	11	**I-196**	0
I-72	3	**I-177**	2
I-70	0	**I-166**	4
I-68	4	**I-165**	3
I-67	5	**I-164**	0
I-67	1	**I-162**	54
I-65	0	**I-156**	28
I-59	11	**I-154**	13
I-47	50	**I-152b**	3
I-45	19	**I-152a**	2

Ejemplo 1E

Ensayo de modulación Cyp1a1 en hígado y bazo de ratón *in vivo*

Se compraron ratones C57BL/6, hembra, de 6-8 semanas de edad, que pesaban aproximadamente 18-20 g de Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd u otros proveedores certificados y se usaron en los estudios. La cría de animales, la alimentación y las condiciones de salud están de acuerdo con las pautas de bienestar animal. Se usó VAG539 (30 mg/kg, po) como agonista AHR, y los compuestos de prueba se formularon en vehículos adecuados, típicamente metilcelulosa al 0.5%.

Se trataron ratones C57BL/6 (n = 3 por grupo) con agonista AHR solo o con agonista AHR y compuestos de prueba. Los animales se sacrificaron a las 4 o 10 horas después del tratamiento en donde se recogieron sus hígados y bazos y posteriormente se analizaron por qPCR. La inducción del pliegue normalizado de cyp1a1 se determinó comparando los recuentos de mCYP1A1 y mGAPDH (ct) de acuerdo con: pliegue normalizado = 2-tCt. El porcentaje de inhibición se calculó de acuerdo con: $\left(1 - \frac{\text{vez normalizada promedio para tratado con agonista de AHR y compuesto}}{\text{vez normalizada promedio para tratado con agonista de AHR}}\right) \times 100 = \%\text{ de inhibición}$. Los resultados se resumen en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Datos de inhibición de Cyp1a1 de acuerdo con el ejemplo 1E

Compuesto	Dosis	Inhibición de Cyp1a1		
		Hígado		Bazo
		4 h	10h	4h
I-2	30 mg/kg	50%		
I-103	30 mg/kg	94%	0%	
I-75a	30 mg/kg	55%		
I-57	30 mg/kg	77%		66%
I-46	30 mg/kg	96%		94%
I-39	30 mg/kg	90%		69%
I-70	30 mg/kg	98%		
	10 mg/kg	99%	81%	
	10 mg/kg	98%	98%	88%
	5 mg/kg	93%	96%	79%
	2 mg/kg	83%	63%	65%
	1 mg/kg	52%	34%	38%
I-40	25 mg/kg	98%	97%	96%
	10 mg/kg	93%	75%	74%
	5 mg/kg	77%	48%	34%
I-201	25 mg/kg	86%	97%	72%
	10 mg/kg	72%	59%	46%
	5 mg/kg	58%	44%	40%

Ejemplo 1F

Estudio de células T con I-70

Células T humanas se aislaron mediante selección negativa de CD3 después del aislamiento de PBMCs de sangre de donantes humanos mediante centrifugación en gradiente de densidad de ficoll. Se activaron un millón de células T con 25 µL de tetrámero CD3/CD28 (Stemcell) en presencia o ausencia de I-70 durante 24 horas, después de lo cual se retiraron los medios y se almacenaron a -80°C para su posterior análisis de citocinas. Las células se lavaron 2 veces con PBS, antes de aislar el ARN de acuerdo con las instrucciones del fabricante para el mini kit RNAeasy (Qiagen).

El ARN se convirtió en ADNc usando la mezcla maestra VILO-IV RT (Thermofisher), y se llevó a cabo q-RT-PCR para determinar los niveles de IL-22 (Hs01574154_m1), Cyp1a1 (Hs01054797_g1) y GAPDH (Hs00266705_g1). Los datos se analizaron usando el método ddCT por el cual cada muestra se normaliza primero al gen de mantenimiento GAPDH antes de normalizarse para controlar el tratamiento. Los niveles de expresión de ARN de IL22 y cyp1a1 se inhiben mediante el tratamiento con I-70, como se muestra en la figura 1.

Los niveles de citocinas se determinaron usando la plataforma de descubrimiento de mesoescala (MSD) (K15067L-2) y el software de análisis MSD de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los niveles de proteína IL-22 disminuyen y

los niveles de proteína IL-2 proinflamatoria aumentan mediante el tratamiento con I-70, como se muestra en la figura 2.

Las células T activadas con CD3/CD28 se activan con AHR tal como se mide por la expresión génica y la producción de citocinas. El tratamiento con el inhibidor AHR conduce a la inhibición de la expresión del gen cyp1a1 e IL22 y la producción de citocinas IL-22. La inhibición de AHR también aumenta la producción de la citocina proinflamatoria IL-2.

Ejemplo 1G

Estudio de eficacia de I-70 e inhibidor de punto de control anti-PD-1 en el modelo de cáncer colorrectal de ratón CT26 en ratones Balb/c

CT26 es una línea celular de carcinoma de colon murino obtenida de ATCC. Las células CT26 se cultivaron en RPMI suplementado con FBS al 10%. Se implantaron 5×10^5 células CT26 en 100 µl de PBS por vía subcutánea en ratones Balb/c hembra de 6-8 semanas de edad. La dosificación para el estudio de eficacia comienza 4 días después del implante: el antagonista AHR se dosificó por vía oral, todos los días (QD) a 10 mg/kg durante 3 semanas. Anti-PD-1 (BioXcell RMP1-14) se usó dos veces por semana, intraperitonealmente (IP) a 10 mg/kg para cinco dosis totales. Los tumores se monitorearon mediante la medición del calibrador cada 2-3 días y el peso corporal se midió tres veces por semana.

El crecimiento tumoral es inhibido por el antagonista

de AHR I-70 solo o en combinación con anti-PD-1, como se muestra en la figura 3. La inhibición del crecimiento tumoral es estadísticamente significativa con I-70 como agente único en comparación con el vehículo, con un valor de p = 0.0166. Además, la inhibición del crecimiento tumoral en el grupo de combinación fue significativa en comparación con el anti-PD-1 solo, valor de p = 0.0420. valores de p determinados por el análisis de la prueba T de Student.

Ejemplo 1H

Estudio de eficacia de I-70 e inhibidor del punto de control anti-PD-1 en el modelo de melanoma de ratón B16-IDO en ratones C57BL/6

B16-IDO es una línea celular de carcinoma de melanoma murino que se ha diseñado para sobreexpresar IDO1 (Holmgaard, 2015 Cell Reports). Las células B16-IDO se cultivaron en DMEM suplementado con FBS al 10%. Se implantaron 2 x 10^5 células B16-IDO en 50 µl de PBS por vía intradérmica en ratones hembra C57BL/6 de 6-8 semanas de edad. La dosificación para el estudio de eficacia comienza 7 días después del implante: el antagonista AHR I-70 se dosificó por vía oral, todos los días (QD) a 10 mg/kg durante 2 semanas. Anti-PD-1 (BioXcell RMP1-14) se administró cada 3 días, por vía intraperitoneal (IP) a 250 µg/ratón para cinco dosis totales. Los tumores se monitorizaron mediante la medición del calibrador cada 2-3 días y el peso corporal se midió tres veces por semana.

El crecimiento tumoral fue inhibido por el antagonista de AHR I-70 solo o en combinación con anti-PD-1, como se muestra en la figura 4. La inhibición del crecimiento tumoral fue estadísticamente significativa con I-70 como agente único en comparación con el vehículo, con un valor de $p < 0.001$. Además, la inhibición del crecimiento tumoral en el grupo de combinación fue significativa en comparación con el anti-PD-1 solo, valor de $p < 0.03$. Los valores de p fueron determinados por el análisis de la prueba T de Student.

Ejemplo 2

Expresión génica dependiente de AHR

Hepa1-6 o Hepa-1c1c7 de murino u otra línea celular murina se colocan en placas en medios (6, pocillos, 12 pocillos u otras placas) y se incuban durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2; o HepG2 humana u otra línea celular humana se colocan en placas en medios (placas de 6 pocillos, 12 pocillos u otras placas) y se incuban durante la noche a 37°C en una incubadora de CO_2.

Al día siguiente, ligando activador de AHR, tal como TCDD, cinurenina, ITE (éster metílico de ácido 2-(1H-indol-3-ilcarbonil)-4-tiazolcarboxílico), VAF347, BNF (beta-naftoflavona), ICZ (6-formilindolo(3,2-b)carbazol u otros ligandos AHR fueron añadidos con o sin antagonista AHR. Las células se incuban durante 4, 15 o 24 horas u otro punto de tiempo y luego las células se lisan para la recolección de ARN.

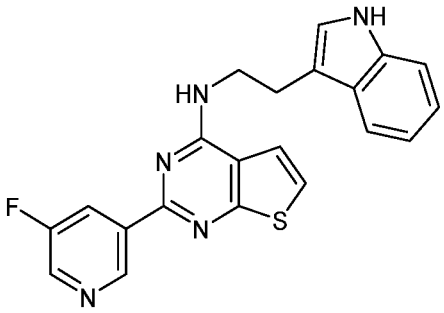
El ARN se puede recolectar a través de un ARN kit de aislamiento como Qiagen o cualquier otro método de aislamiento de ARN. La expresión génica se determina mediante RT-PCR cuantitativa usando sondas para genes específicos que incluyen un gen de mantenimiento como Gapdh, β-actina u otros genes expresados constitutivamente para la normalización. Los genes dependientes de AHR a ser examinados incluyen, pero no se limita a: cyp1a1, cyp1b1, AHRR, IDO1, IDO2, cox2, IL6, VEGFA, cyclinD1, cdc2, MMP-9, c-myc.

Ejemplo 3

La expresión génica dependiente de AHR se mide en muestras de tejido tales como tumor o hígado. El ARN se extrae del tejido a través de métodos como el kit de aislamiento de ARN como Qiagen o cualquier otro método de aislamiento de ARN conocido por un experto en la materia. La extracción de ARN podría realizarse a partir de células totales o células después de la clasificación para poblaciones específicas de células tales como células tumorales, células T asociadas a tumores, células mieloides asociadas a tumores u otras. La expresión génica se determina mediante RT-PCR cuantitativa usando sondas para genes específicos que incluyen un gen de mantenimiento como Gapdh, β-actina u otros genes expresados constitutivamente para la normalización. Los genes dependientes de AHR que se examinarán incluyen, pero no se limitan a: cyp1a1, cyp1b1, AHRR, IDO1, IDO2, cox2, IL6, VEGFA, cyclinD1, cdc2, MMP-9, c-myc.

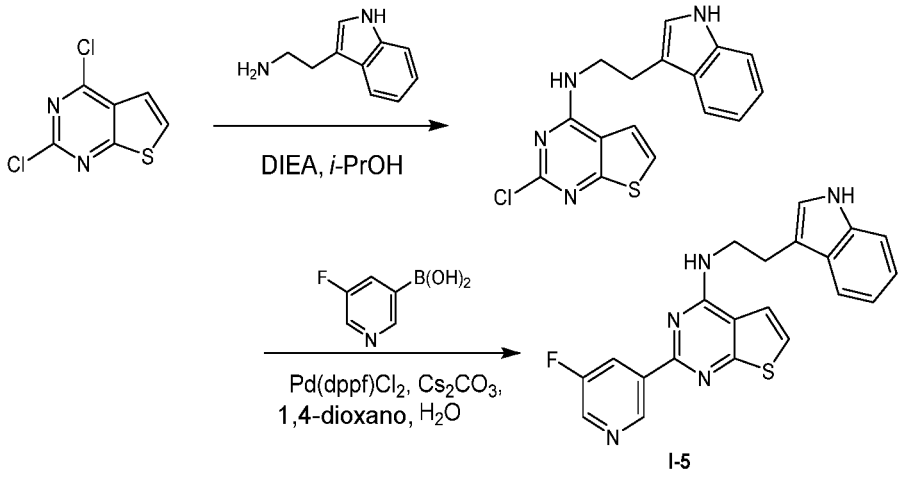
Ejemplo 4

Síntesis de I-5

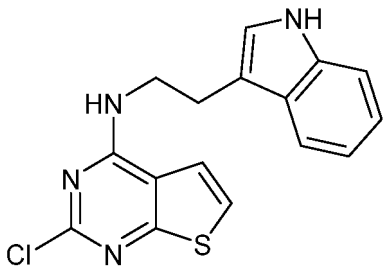


I-5

Esquema de reacción sintético:



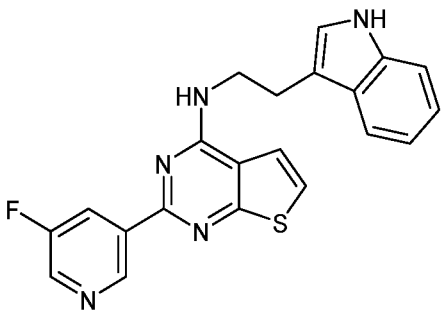
Paso 1: ***N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina**



A una solución de 2,4-diclorotieno[2,3-*d*]pirimidina (200 mg, 975.31 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (15 mL) se le añadió

DIPEA (630.24 mg, 4.88 mmol, 849.38 µL, 5.0 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (203.14 mg, 1.27 mmol, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente EtOAc/PE 20 ~30% @ 50 mL/min) para dar 2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (260 mg, 774.90 µmol, 79.4% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 329.0, 331.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **N-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (I- 5)**

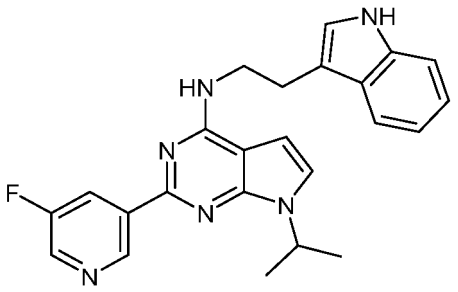


A una solución de 2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-

il)etil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (100 mg, 298.04 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió ácido 5-fluoro-3-piridil)borónico (75.59 mg, 536.47 µmol, 1.8 *eq*), Cs_2CO_3 (291.32 mg, 894.11 µmol, 3.0 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (32.71 mg, 44.71 µmol, 0.15 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C en microondas durante 1 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (0.05 % HCl)-ACN]; B%: 50%-75%, 12 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (54.40 mg, 109.05 µmol, 36.59% de rendimiento, 100% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 4.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 390.0 $[M+H]^+$.

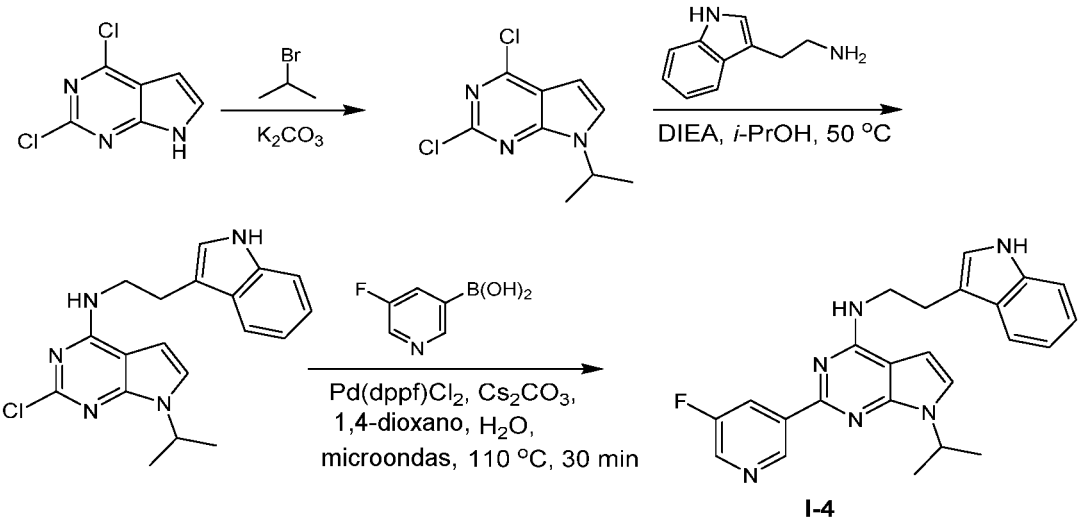
Ejemplo 5

Síntesis de I-4

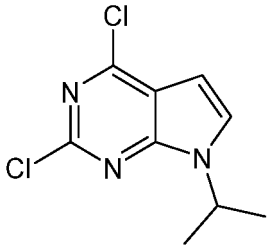


I-4

Esquema de reacción sintético:



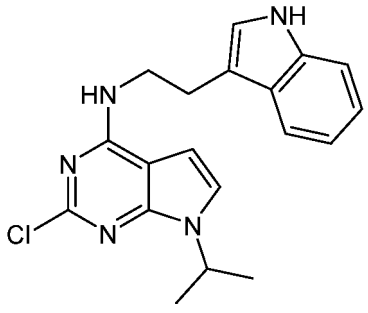
Paso 1: **2,4-dicloro-7-isopropil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina**



Una mezcla de 2,4-dicloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1 g, 5.32 mmol, 1 *eq*), 2-bromopropano (3.27 g, 26.59 mmol, 2.50 mL, 5.0 *eq*) y K_2CO_3 (3.68 g, 26.59 mmol, 5 *eq*)

en DMSO (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, luego la mezcla se agitó a 10-20°C durante 48 h en atmósfera de N_2. La TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.50) indicó que se consumió material de partida, y se detectó un nuevo punto importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50) para dar el producto 2,4-dicloro-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (650 mg, 2.71 mmol, 50.99% de rendimiento, pureza del 96%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 230.0, 232.0 $[M+H]^+$.

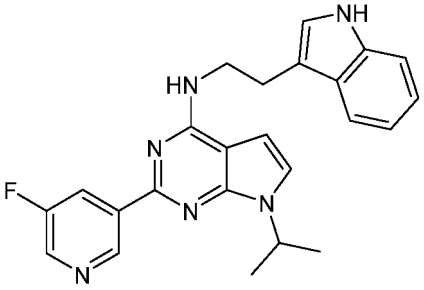
Paso 2: **2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina**



Una mezcla de 2,4-dicloro-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (100 mg, 417.22 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-

il)etanamina (100 mg, 620 µmol, 1.2 *eq*) y DIEA (161.77 mg, 1.25 mmol, 218.02 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 50°C durante 11 h bajo atmósfera de N_2. LC-MS mostró que quedaba el 15% del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.28) para dar el producto 2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (120 mg, 315.39 µmol, 75.59% de rendimiento, 93% de pureza) como aceite rojo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 353.8, 354.9 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (I-4)**

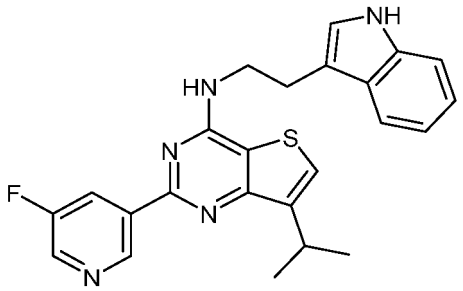


2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (80 mg, 210.26 µmol, 1 *eq*),

ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (44.44 mg, 315.39 µmol, 1.5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.38 mg, 21.03 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (205.52 mg, 630.78 µmol, 3 *eq*) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se recogieron en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 3 minutos, luego se selló y se calentó a 110°C durante 30 minutos bajo microondas. La LC-MS mostró que se detectó el 90% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa ($MeCN/H_2O$ como eluyentes, condición ácida, Instrumento: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm/Fase móvil: agua (0.05 % HCl)-ACN/Gradiente: B de 47% a 77% en 10 min/Velocidad de flujo: 25 mL/min) seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1H-indol-3-il)etil]-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (51.57 mg, 120.95 µmol, 57.52% de rendimiento, 97.21% de pureza, sal 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 414.9 $[M+H]^+$.

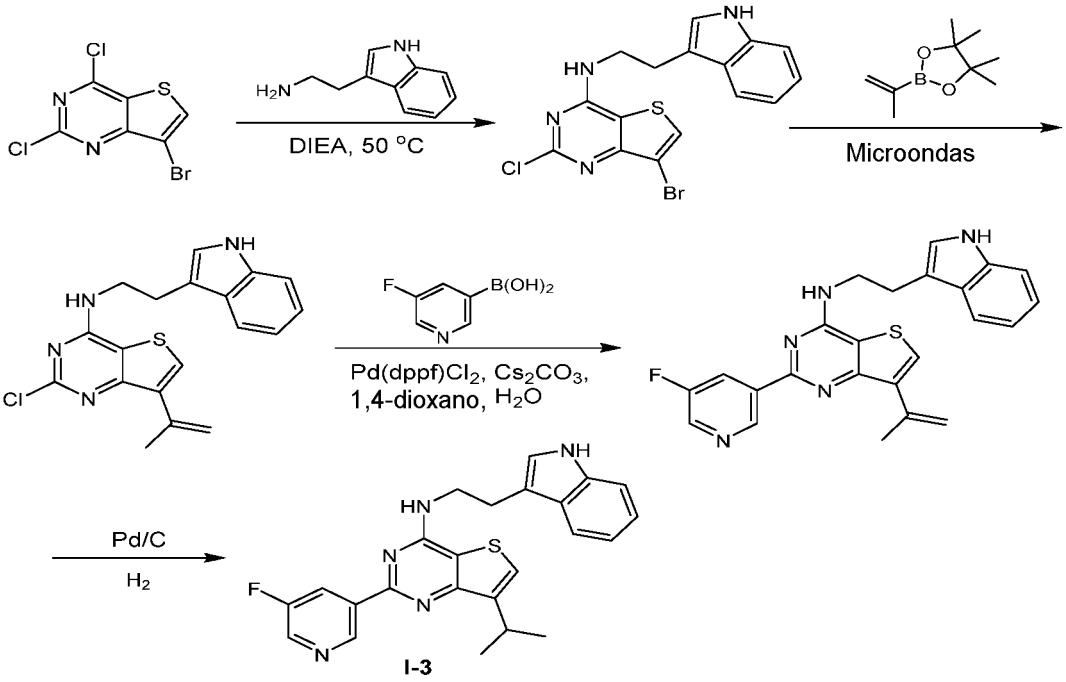
Ejemplo 6

Síntesis de I-3

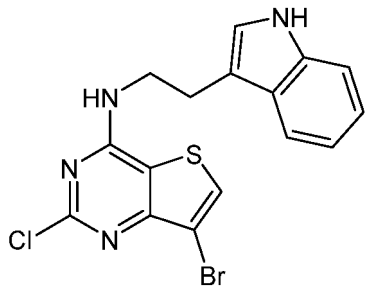


I-3

Esquema de reacción sintético:

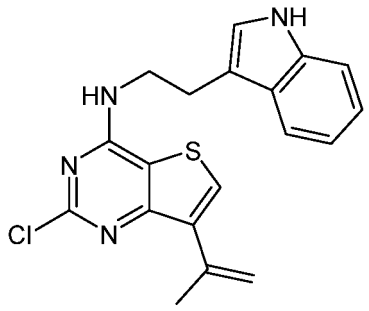


Paso 1: ***N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-7-bromo-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



A una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-*d*]pirimidina (100 mg, 352.16 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (84.63 mg, 528.24 µmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (136.54 mg, 1.06 mmol, 184.02 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La LC-MS mostró que no quedaba material de partida y se detectó el 93% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 100/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.42) para dar 7-bromo-2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (140 mg, 339.94 µmol, 96.53% de rendimiento, 99% pureza) como un sólido gris. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.01 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 406.9, 408.9 $[M+H]^+$.

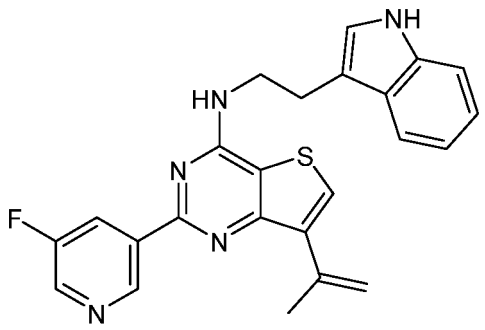
Paso 2: ***N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-cloro-7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



7-Bromo-2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]tieno[3,2-

d]pirimidin-4-amina (120 mg, 291.38 µmol, 1 *eq*), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (39.17 mg, 233.10 µmol, 0.8 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (42.64 mg, 58.28 µmol, 0.2 *eq*) y Cs_2CO_3 (284.81 mg, 874.14 µmol, 3.0 *eq*) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se recogieron en un tubo de microondas. El tubo se purgó con N_2 durante 3 minutos, luego se selló y se calentó a 80°C durante 10 minutos bajo microondas. La LC-MS mostró que se consumió la mayor parte del material de partida y se detectó el 68% del compuesto deseado. La mezcla de reacción combinada se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para dar el producto *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-cloro-7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (95 mg, 73.85% de rendimiento, 98% de pureza) como un aceite amarillo claro; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26- 7.22 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 369.0, 371.0 $[M+H]^+$.

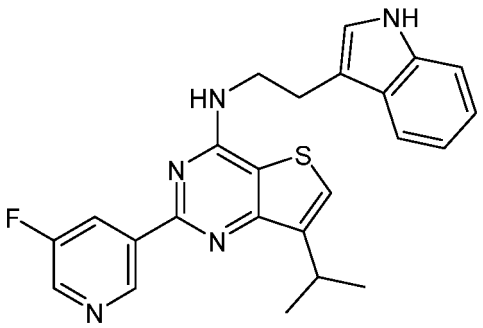
Paso 3: ***N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-(prop-1-en-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



2-Cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (95 mg, 252.38 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (53.34 mg, 378.58 µmol, 1.5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (18.47 mg, 25.24 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (246.69 mg, 757.15 µmol, 3 *eq*) en 1, 4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se recogieron en un tubo de microondas. El tubo sellado se purgó con N_2 durante 3 minutos y luego se calentó a 110°C durante 30 minutos bajo microondas. La LC-MS mostró que se consumió la mayor parte del material de partida y se detectó el 85% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.44) para dar el producto 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (85 mg, 188.00 µmol, 74.49% de rendimiento, 95% de pureza) como aceite. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.48

(d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 430.0 $[M+H]^+$.

Paso 4: **N-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (I-3)**

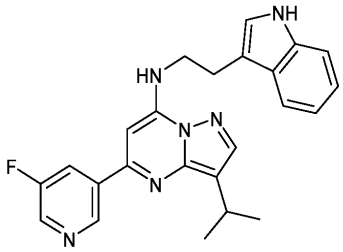


A una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (50 mg, 110.59 µmol, 1 *eq*) en MeOH (20 mL) y THF (2 mL) se le añadió Pd/C (10%, 50 mg) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 durante 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 10-15°C durante 0.5 h. La LC-MS mostró que no quedaba material de partida y se detectó el 95% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H_2O como eluyentes, condición ácida, Instrumento: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm/Fase móvil: agua (0.05% HCl)-ACN/Gradiente: B de 62 % a 92% en 10

min/Velocidad de flujo: 25 mL/min) seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropil-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (40.32 mg, 74.05 µmol, 66.96% de rendimiento, 99.34% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 432.0 $[M+H]^+$.

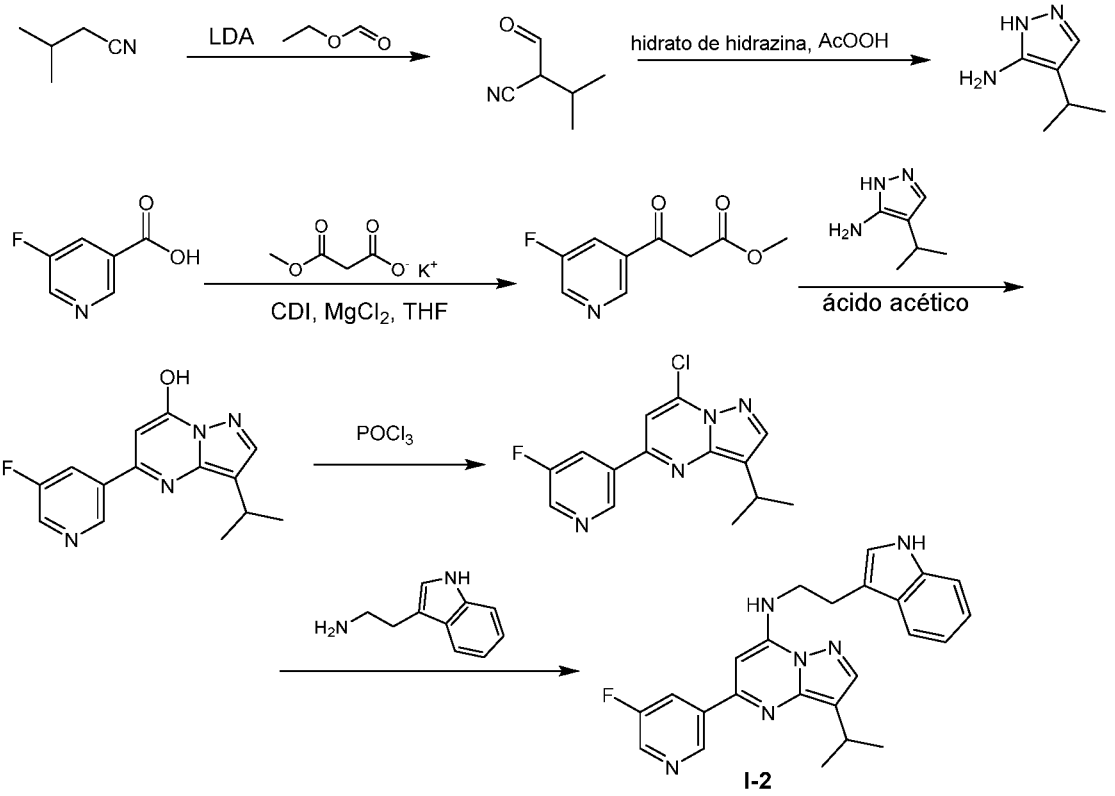
Ejemplo 7

Síntesis de I-2

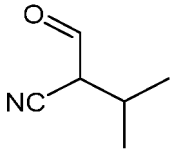


I-2

Esquema de reacción sintético:



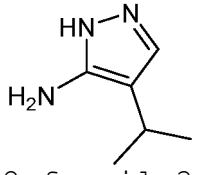
Paso 1: **2-formil-3-metilbutanonitrilo**



A una mezcla de diisopropilamina (2.43 g, 24.06 mmol, 3.40 mL, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le añadió *n*-BuLi (2.5 M, 10.10 mL, 1.05 *eq*) por goteo a -78°C bajo N_2. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego se calentó a 0°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78°C, se le añadió 3-metilbutanonitrilo (2 g, 24.06 mmol, 2.53 mL, 1 equiv.) disuelto en THF (15 mL, anhidro) por goteo y se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió por goteo una solución de formiato de etilo (1.87 g, 25.26 mmol, 2.03 mL, 1.05 *eq*) en

THF (15 mL, anhidro) y se agitó a -78°C durante 40 minutos, luego la mezcla se calentó a 5-14°C por 16 h. La TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.34) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de HCl 1 N (50 mL) a -78°C, y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/4, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34) para dar 2-formil-3-metil-butanonitrilo (2 g, 16.20 mmol, rendimiento del 67.32%, pureza del 90%) como un aceite amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.57 (s, 1H), 3.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

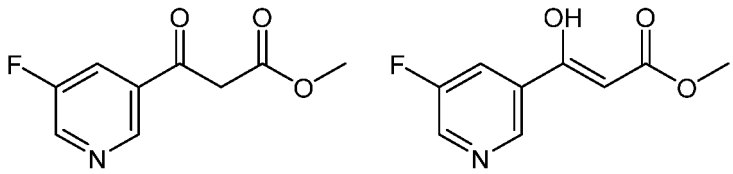
Paso 2: **4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina**



Una mezcla de 2-formil-3-metil-butanonitrilo (500 mg, 4.05 mmol, 1 *eq*), hidrato de hidrazina (168.67 mg, 5.26 mmol, 190.37 µL, 1.3 *eq*) y AcOH (425.50 mg, 7.09 mmol, 405.24 µL, 1.75 *eq*) en EtOH (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 80-90°C (reflujo) durante 16 h en atmósfera de N_2 y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y extraída con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas

se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (420 mg, 3.02 mmol, 74.58% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. , que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (s, 1H), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

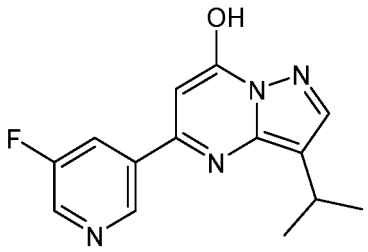
Paso 3: **3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato de metilo**



A una solución de ácido 5-fluoropiridin-3-carboxílico (500 mg, 3.54 mmol, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le añadió CDI (689.51 mg, 4.25 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 5-14°C durante 2 h. Se añadió (3-metoxi-3-oxo-propanoil)oxipotasio (553.43 mg, 3.54 mmol, 1 *eq*) y $MgCl_2$ (337.39 mg, 3.54 mmol, 1 *eq*) y la reacción se agitó a 5-14°C durante 16 h. La TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.58) indicó que el material de partida se consumió y se detectó un punto nuevo importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se diluyó con solución de HCl 3 N (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc

= 1/0 a 1/4, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.58) para dar 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (175 mg, 843.21 µmol, 23.80% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco y 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (175 mg, 843.21 µmol, 23.80% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 198.1 $[M+H]^+$.

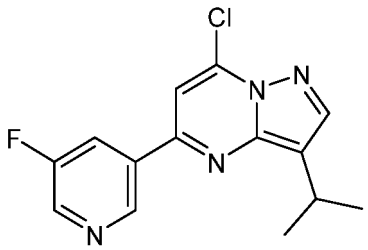
Paso 4: **5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



A una solución de 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (200 mg, 963.67 µmol, 1 *eq*) en AcOH (5 mL) se le añadió 4-isopropil-1*H*-pirazol-5- amina (134.03 mg, 963.67 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 0.5 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (300 mg, 639.05 µmol, 66.31 % de

rendimiento, 58% de pureza) como aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79 (m, 1H), 8.63-8.67 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 3.26 -3.25 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.09 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 567.0 [2 M + Na]$^+$.

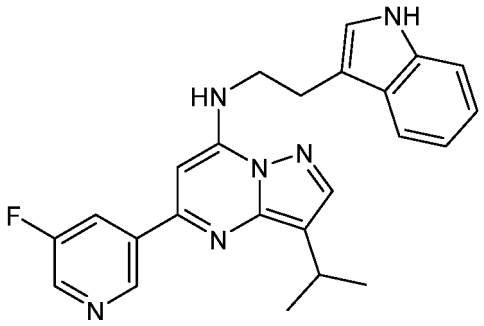
Paso 5: **7-cloro-5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (300 mg, 639.05 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (4.95 g, 32.28 mmol, 3 mL, 50.52 *eq*) se agitó a 110°C durante 3 h. La LC-MS mostró que no quedaba material de partida y se detectó el 67% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con DCM (20 mL x 2), se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/5, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.64) para dar el producto 7-cloro-5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (140 mg, 385.25 µmol, 60.28% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H),

8.61-8.60 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 291.0, 293.0 $[M+H]^+$.

Paso 6: **_N_-(2-(1_H_-indol-3-il)etil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-3-isopropilpirazolo[1,5-_a_]pirimidin-7-amina (I-2)**

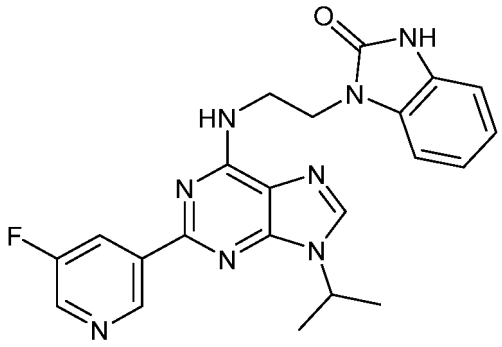


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (80 mg, 220.14 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (52.90 mg, 330.21 µmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (85.36 mg, 660.42 µmol, 115.03 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La LCMS mostró que no quedaba material de partida y se detectó el 92% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($MeCN/H_2O$ como eluyentes, condición ácida, Instrumento: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm/Fase móvil: agua (0.05% HCl)-ACN/Gradiente: B de 47% a 57% en 10 min/Velocidad de flujo: 25 mL/min) seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina

(88.45 mg, 168.66 µmol, 76.61% de rendimiento, 99.89% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17-3.12 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.2 $[M+H]^+$.

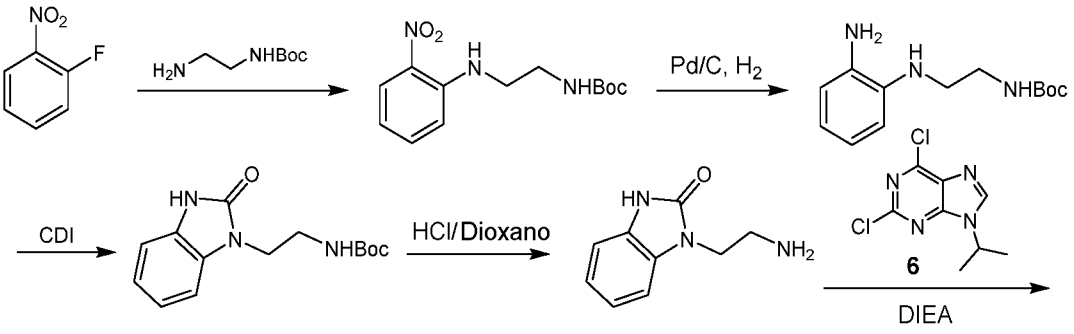
Ejemplo 8

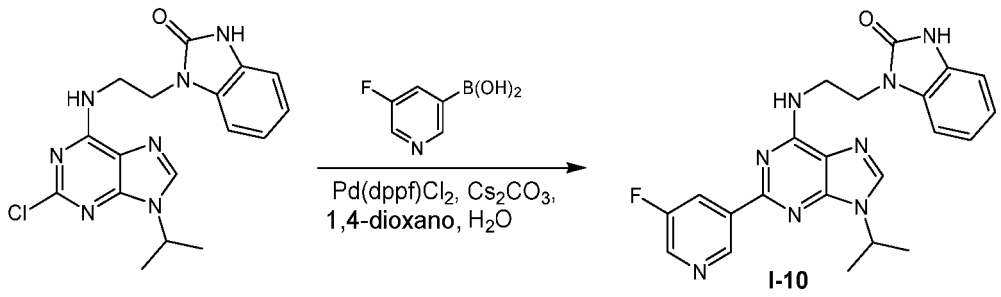
Síntesis de I-10



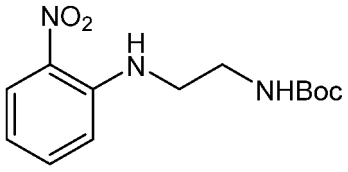
I-10

Esquema de reacción sintético:





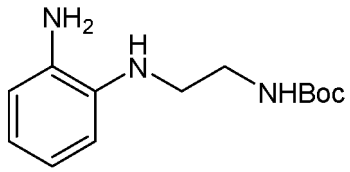
Paso 1: ***N*-[2-(2-nitroanilino)etil]carbamato de terc-butilo**



A una solución de 1-fluoro-2-nitrobenceno (10 g, 70.87 mmol, 7.46 mL, 1 *eq*) y *N*-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (11.35 g, 70.87 mmol, 11.13 mL, 1 *eq*) en DMF (50 mL) se le añadió K_2CO_3 (15.67 g, 113.39 mmol, 1.6 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 18 h. La TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.69) mostró que se consumió la mayor parte del material de partida. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/4, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.69) para dar *N*-[-(2-(2(2)-nitroanilino)etil]carbamato de terc-butilo (19 g, 67.54 mmol, 95.3% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido naranja. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47-

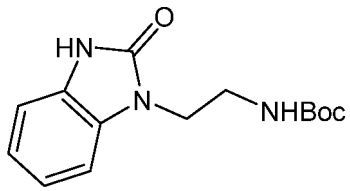
7.43 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 304.0 $[M + Na]^+$.

Paso 2: ***N*-[2-(2-aminoanilino)etil]carbamato de terc-butilo**



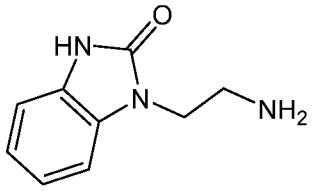
A una solución de *N*-[2-(2-nitroanilino)etil]carbamato de terc-butilo (5 g, 17.77 mmol, 1 *eq*) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd/C (10%, 500 mg) bajo N_2 atmósfera. La suspensión se desgasificó y se purgó con H2 durante 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 2-9°C durante 18 h. La LC-MS mostró que el material de observación se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-[2-(2-aminoanilino)etil]carbamato de terc-butilo crudo (4.4 g, 17.51 mmol, 98.50% de rendimiento, crudo) como un aceite rojo oscuro que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.70-6.67 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.18-3.17 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 252.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: ***N*-[2-(2-oxo-3*H*-bencimidazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo**



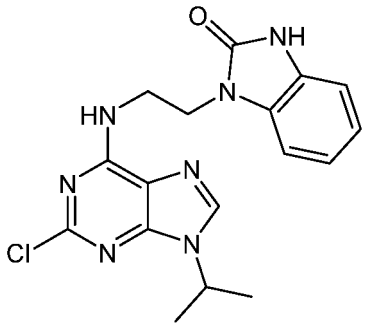
A una solución de *N*-[2-(2-aminoanilino)etil]carbamato de terc-butilo (2 g, 7.96 mmol, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le añadió CDI (1.55 g, 9.55 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con solución de ácido cítrico (acuoso, 20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/4, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.31). El ligero aceite amarillo obtenido se diluyó con solución de HCl 1 N (5 mL), se filtró y se recogió el sólido. El sólido se trituró con éter isopropílico (20 mL), se filtró y se recogió el producto *N*-[2-(2-oxo-3*H*-bencimidazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (1.63 g, 5.73 mmol, 72.0% rendimiento, 97.52% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.13-7.01 (m, 4H), 3.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 1.29, 1.17 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 300.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: **3-(2-aminoetil)-1*H*-bencimidazol-2-ona**



A una solución de *N*-[2-(2-oxo-3*H*-bencimidazol-1-il)etil]carbamato de terc-butilo (646.02 mg, 2.27 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió HCl/1,4-dioxano (4 M, 5.00 mL, 8.80 *eq*) por goteo a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 4-12°C durante 1 h. La LC-MS mostró que se consumió la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(2-aminoetil)-1*H*-bencimidazol-2-ona cruda (400 mg, 1.87 mmol, 82.4% de rendimiento, sal de HCl) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.18-7.17 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 178.1 $[M+H]^+$.

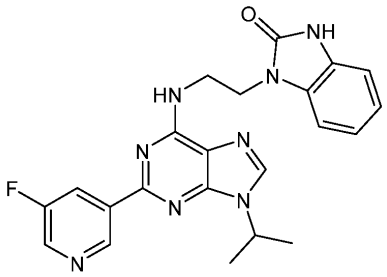
Paso 5: **3-[2-[(2-cloro-9-isopropil-purin-6-il)amino]etil]-1*H*-bencimidazol-2-ona**



A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-purina (200 mg, 827.24 µmol, 1 *eq*) en isopropanol (10 mL) se le añadió

DIEA (427.65 mg, 3.31 mmol, 576.35 µL, 4.0 *eq*) y 3-(2-aminoetil)-1*H*-bencimidazol-2-ona (265.13 mg, 1.24 mmol, 1.5 *eq*, HCl). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La LC-MS mostró que se consumió la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el isopropanol. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM/isopropanol (20 mL x 3, v/v = 3/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.15) para dar 3-[2 -[(2-cloro- 9-isopropil-purin-6-il)amino] etil]-1*H*-bencimidazol-2-ona (280 mg, 730.45 µmol, 88.3% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 372.1, 374.0 $[M+H]^+$.

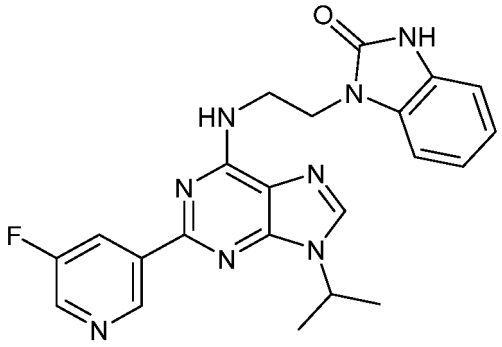
Paso 6: **3-[2 -[[2-(5-Fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-il]amino] etil]-1*H*- bencimidazol-2-ona (I-10)**



A una solución de 3-[2-[(2-cloro-9-isopropil-purin-6-il)amino] etil]-1*H*-bencimidazol-2-ona (100 mg, 260.88 µmol, 1 *eq*) y ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (73.52 mg, 521.75 µmol, 2 *eq*) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (9.54 mg, 13.04 µmol, 0.05 *eq*) y Cs_2CO_3 (255.00 mg, 782.63 µmol, 3 *eq*). La mezcla se purgó con N_2 durante 3 min y se agitó a 120°C durante 0.5 h en microondas. La LC-MS mostró que la mayor parte del material de partida se consumió y se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se diluyó con EtOAc/MeOH/THF (10 mL/10 mL/10 mL) y se agitó durante 5 minutos, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H_2O como eluyentes, condición ácida, Instrumento: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm/Fase móvil: agua (0.05% HCl)-ACN/Gradiente: B de 20% a 50% en 12 min/Velocidad de flujo: 25 mL/min) seguido de liofilización para producir 3-[2-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-il]amino]etil]-1*H*-bencimidazol-2-ona (11.08 mg, 21.29 µmol, 8.16% de rendimiento, 97.1% de pureza, sal de 2HCl, 10.85 mg se entregó) como un sólido amarillo claro RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51-9.27 (m, 2H), 9.15-8.90 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.19-4.97 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 4H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 433.1 $[M+H]^+$.

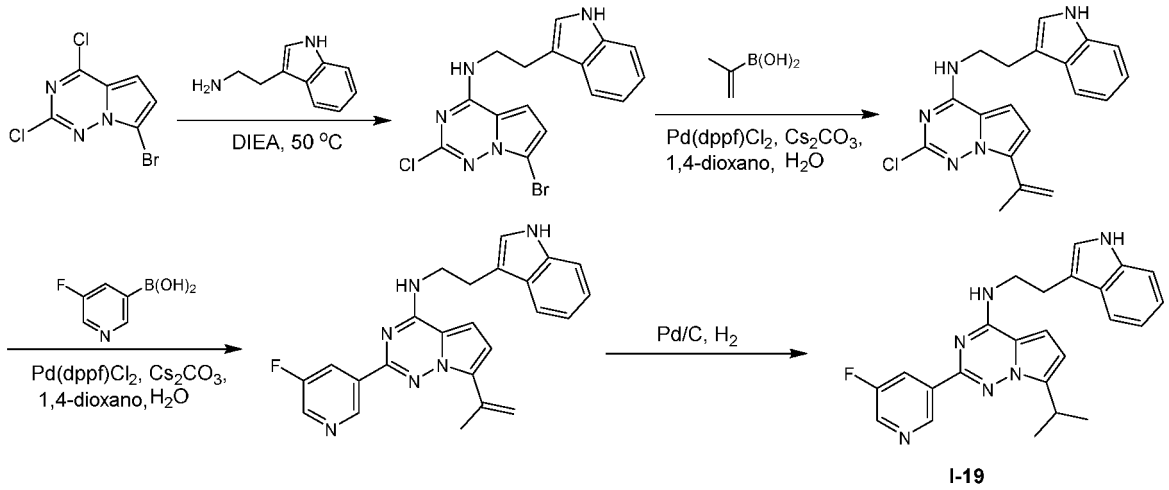
Ejemplo 9

Síntesis de I-19

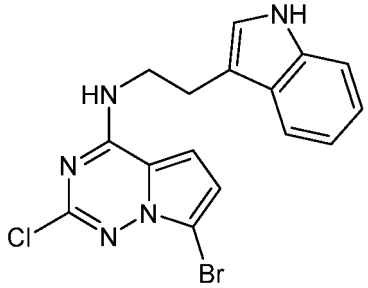


I-19

Esquema de reacción sintético:



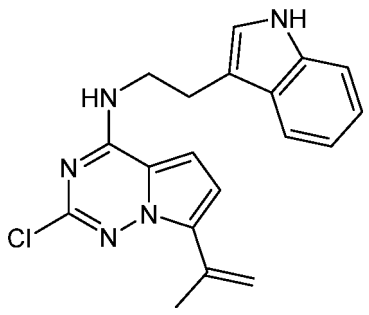
Paso 1: ***N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-7-bromo-2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



A una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (100 mg, 374.66 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (242.10 mg, 1.87 mmol, 326.29 µL, 5.0 *eq*) y

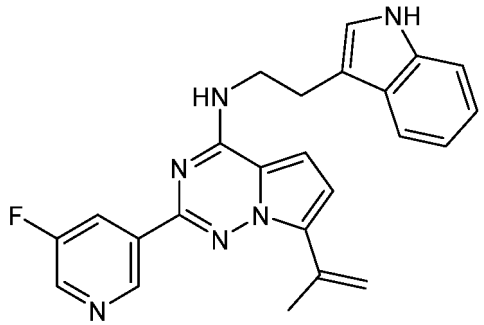
2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (78.03 mg, 487.06 µmol, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 1.5 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de 20~25% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 55 mL/min) para dar 7-bromo-2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (140 mg, 354.78 µmol, 94.7% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.99 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 389.9, 392.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **N-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-2-cloro-7-(prop-1-en-2-il)pirrolo[2,1-f][1 2.4]triazin-4-amina**



A una solución de 7-bromo-2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (90 mg, 228.07 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se le añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (38.33 mg, 228.07 µmol, 1.0 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (33.38 mg, 45.61 µmol, 0.2 *eq*) y Cs_2CO_3 (222.93 mg, 684.22 µmol, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó en un microondas a 80°C durante 30 min. La LCMS mostró que se encontró el 67% del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de 10~13% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) para dar 2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (65 mg, 144.10 µmol, 63.2% de rendimiento) como aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (br s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 352.0, 354.0 $[M+H]^+$.

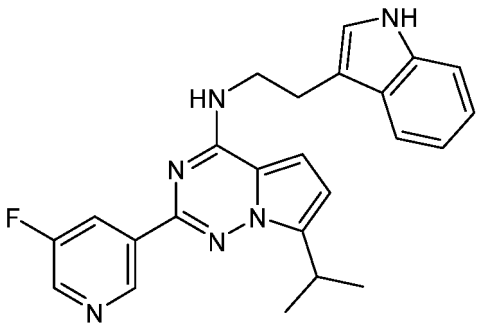
Paso 3: ***N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-(prop-1-en-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina**



A una solución de 2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (65 mg, 144.10 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se le añadieron ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (30.46 mg, 216.15 µmol, 1.5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.82 mg, 21.62 µmol, 0.15 *eq*) y Cs_2CO_3 (140.85 mg, 432.31 µmol, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C en microondas durante 0.5 h. La LCMS mostró que se detectó aproximadamente el 72% del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1.5/1, R_f = 0.6) para dar 2-(5-fluoro-3-piridilo)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (40 mg, 76.61 µmol, 53.2% de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H),

8.23-8.16 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.34-6.23 (m, 2H), 5.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.95 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 413.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: **_N_-(2-(1_H_-Indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-isopropilpirrolo[2,1-f][1.2, 4]triazin-4-amina (I-19)**

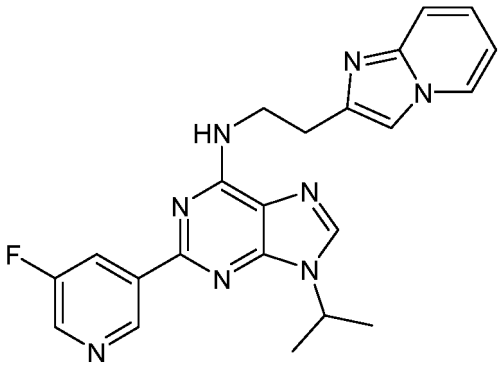


A una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropenil-pirrolo[2,1-f][1,2,4] triazin-4-amina (30 mg, 57.46 µmol, 1 *eq*) en MeOH (8 mL) se le añadió Pd/C (10%, 40 mg). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces, luego la mezcla se agitó a H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 20°C durante 0.5 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm; fase

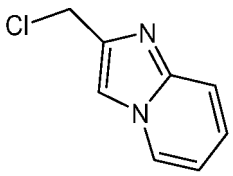
móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-95%, 12 min) y el deseado la fracción se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-7-isopropil-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (6.75 mg, 12.89 µmol, 17.72% de rendimiento, 100% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 415.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

Síntesis de I-22



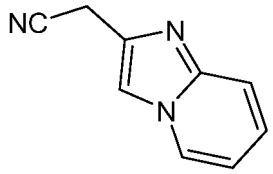
Paso 1: **2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina**



A una solución de piridin-2-amina (5 g, 53.13 mmol, 1 *eq*) en DME (10 mL) se le añadió 1,3-dicloropropan-2-ona

(13.49 g, 106.25 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se disolvió en EtOH (50 mL) y luego se agitó a 90°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se hidrolizó con solución saturada de carbonato de sodio (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (60 mL x 3), se combinó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina (8.85 g, crudo), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 167.2, 169.5 $[M+H]^+$.

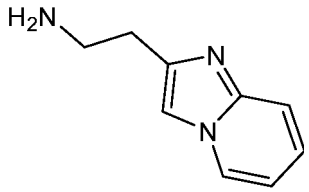
Paso 2: **2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)acetonitrilo**



Una mezcla de 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina (3 g, 18.01 mmol, 1 *eq*) y KCN (1.52 g, 23.41 mmol, 1.3 *eq*) en DMSO (50 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h bajo atmósfera de N_2. La LC-MS mostró que quedaba el 27% del material de partida y se detectó el 17% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 mL) y luego se extrajo con EtOAc (100

mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.49) para producir 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilacetonitrilo (200 mg, 890.75 µmol, 5.0% de rendimiento, 70% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59-8.49 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 4.12 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 158.1 $[M+H]^+$.

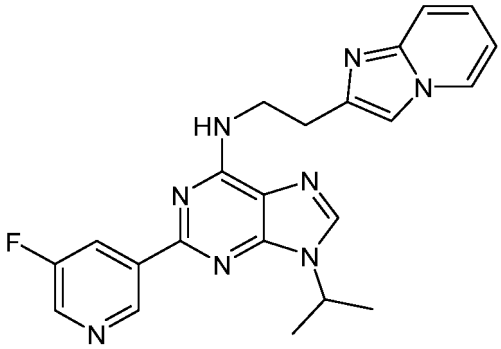
Paso 3: **2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-iletanamina**



A una solución de 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilacetonitrilo (100 mg, 445.37 µmol, 1 *eq*) en THF (5 mL) se le añadió BH_3-Me_2S (10 M, 445.37 µL, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h hasta que la LC-MS mostrara que el material de partida se consumió completamente y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH a 10°C seguido de agitación a 80°C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-iletanamina (71.8 mg, crudo) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82-8.61 (m, 1H), 8.21-8.06 (m,

1H), 8.02-7.61 (m, 2H), 7.52-7.21 (m, 1H), 3.61-3.38 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 162.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(2-imidazo[1.2-*a*]piridin-2-iletil)-9-isopropil-purin-6-amina (I-22)**

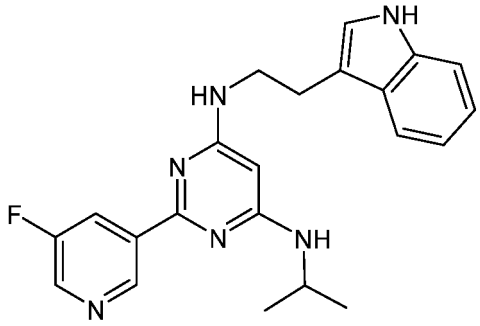


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (50 mg, 164.55 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (106.33 mg, 822.73 µmol, 143.31 µL, 5 *eq*) y 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-iletanamina (71.8 mg, 445.40 µmol, 2.71 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm x 30 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B %: 10%-38%, 12 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(2-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-iletil)-9-isopropil-purin-6-amina (22.38 mg, 41.71 µmol, 25.4% de rendimiento, 98% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.18-8.90 (m, 2H), 8.71 (d, *J* =

6.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.76 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

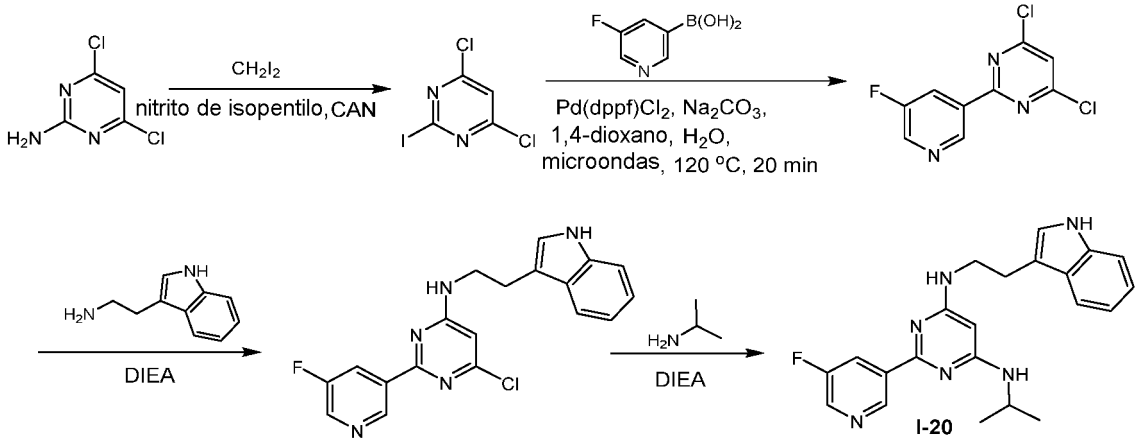
Ejemplo 11

Síntesis de I-20

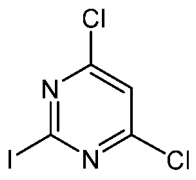


I-20

Esquema de reacción sintético:



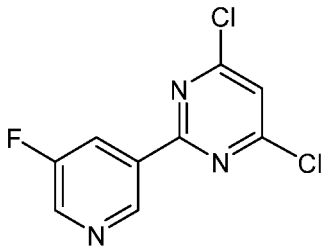
Paso 1: **4,6-dicloro-2-yodo-pirimidina**



A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (5 g, 30.49 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (40 mL) se le añadió CH_2I_2

(8.98 g, 33.54 mmol, 2.71 mL, 1.1 *eq*) y nitrito de isopentilo (17.86 g, 152.45 mmol, 20.53 mL, 5.0 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 3.5 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con solución de Na_2SO_3 (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.90) para producir 4,6-dicloro-2-yodo-pirimidina (6.32 g, 22.60 mmol, 74.1% de rendimiento, 98.3% de pureza) como un sólido blanco RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79-7.76 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 274.7, 276.8 $[M+H]^+$.

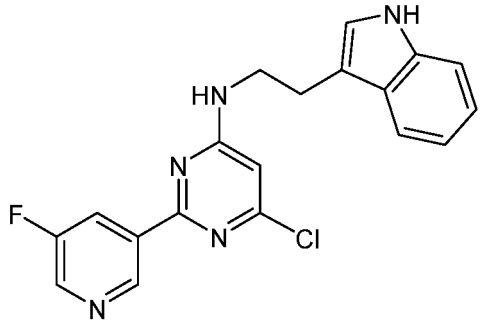
Paso 2: **4,6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina**



4,6-Dicloro-2-yodo-pirimidina (500 mg, 1.79 mmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (251.96 mg, 1.79 mmol, 1 *eq*), Na_2CO_3 (568.55 mg, 5.36 mmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (130.84 mg, 178.81 µmol, 0.1 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1.2 mL) se recogieron en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 80°C durante 30 minutos en microondas.

La LCMS mostró que se detectó el 53% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.80) para producir 4, 6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina (165 mg, 676.08 µmol, 37.8% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.52-8.44 (m, 1H), 7.76 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 243.9, 245.9 $[M+H]^+$.

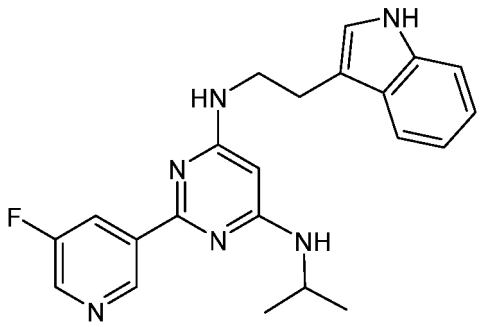
Paso 3: **6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina**



A una solución de 4,6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina (165 mg, 676.08 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (262.13 mg, 2.03 mmol, 353.28 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (108.32 mg, 676.08 µmol, 1.0 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La LCMS mostró que se detectó el 88% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró para producir 6-cloro-2-(5-fluoro-3-

piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (240 mg, crudo) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.31-9.23 (m, 1H), 8.86-8.20 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.8, 11.8 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 368.0, 369.0 $[M+H]^+$.

Paso 4: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*6-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*4-isopropil-pirimidin-4,6-diamina (I-20)**

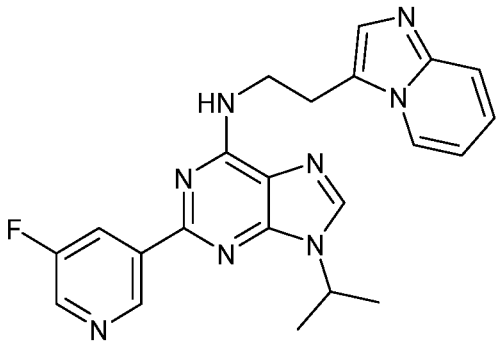


6-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (60 mg, 140.62 µmol, 1.0 *eq*), propan-2-amina (1.03 g, 17.46 mmol, 1.5 mL, 124.16 *eq*) y DIEA (90.87 mg, 703.10 µmol, 122.46 µL, 5.0 *eq*) se tomaron en un tubo de microondas en *i*-PrOH (3 mL). El tubo sellado se calentó a 125°C durante 6 h en microondas. La LCMS mostró que se detectó el 66% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *i*-PrOH. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min) y la fracción

deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*6-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*4-isopropil-pirimidin-4,6-diamina (19.11 mg, 38.19 µmol, 27.16% de rendimiento, 99.90% de pureza, sal 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17-6.98 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 391.3 $[M+H]^+$.

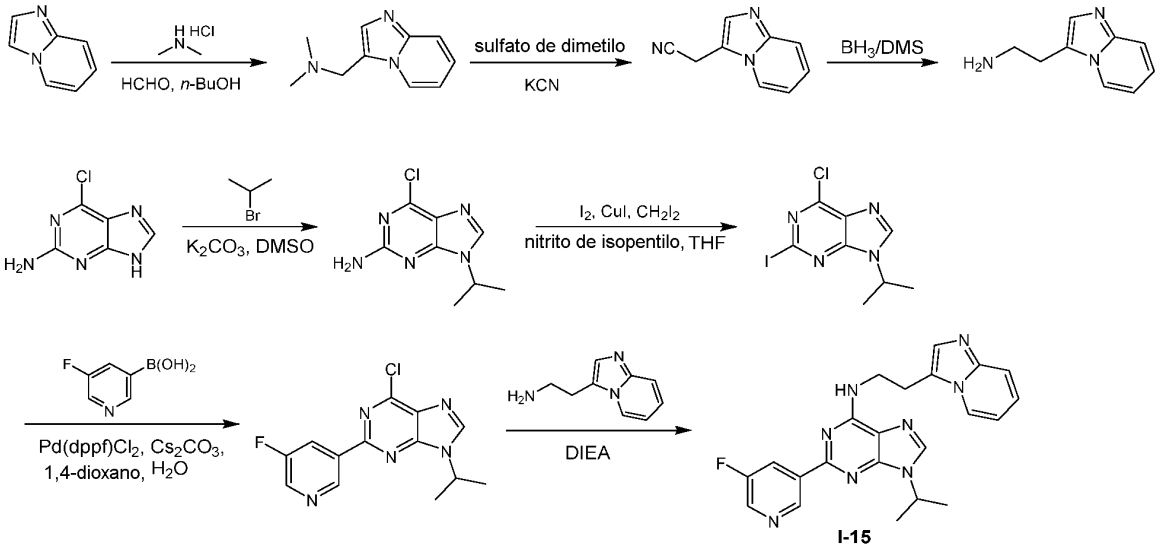
Ejemplo 12

Síntesis de I-15

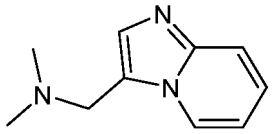


I-15

Esquema de reacción sintético:

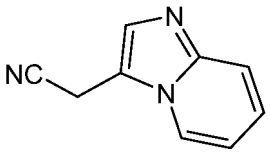


Paso 1: **1-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-*N*,*N*-dimetil-metanamina**



Una mezcla de imidazo[1,2-*a*]piridina (500 mg, 4.23 mmol, 1 *eq*), *N*-metilmetamina (414.16 mg, 5.08 mmol, 1.2 *eq*, HCl) y HCHO (412.16 mg, 5.08 mmol, 378.13 µL, 37% en agua, 1.2 *eq*) en *n*-BuOH (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 120°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-*N*,*N*-dimetil-metanamina (742 mg, cruda) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.64 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 176.2 $[M+H]^+$.

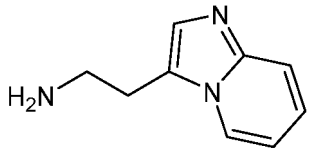
Paso 2: **2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilacetonitrilo**



A una solución de 1-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il-*N*,*N*-dimetil-metanamina (742.00 mg, 4.23 mmol, 1 *eq*) en THF (6 mL) se le añadió sulfato de dimetilo (534.10 mg, 4.23 mmol, 401.58

µL, 1 *eq*) por goteo. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 30 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en H_2O (5 mL). A la mezcla se le añadió KCN (303.30 mg, 4.66 mmol, 1.1 *eq*) y la mezcla se calentó a 110°C durante 3 h. La LC-MS mostró que quedaba el 27% de la mezcla de partida y se detectó el 33% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.48) para producir 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilacetonitrilo (900 mg, 50.4% de rendimiento, 87.6% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 1.1, 6.7, 9.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 0.9, 6.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 158.1 $[M+H]^+$.

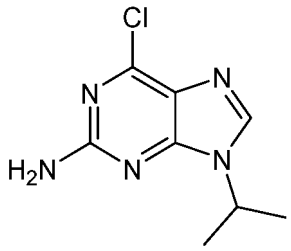
Paso 3: **2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-iletanamina**



A una solución de 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilatontonitrilo (80 mg, 421.70 µmol, 1 *eq*) en THF (8 mL) se le añadió BH_3-Me_2S (10 M, 421.70 µL, 10 *eq*) por goteo La mezcla se

agitó a 70°C durante 2 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (20 mL) y HCl/MeOH (4 M, 0.1 mL) seguido lentamente por agitación a 70°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilenanamina (68 mg, cruda) como un aceite incoloro, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.43 (m, 1H), 7.89-7.65 (m, 1H), 7.69-7.44 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 162.1 $[M+H]^+$.

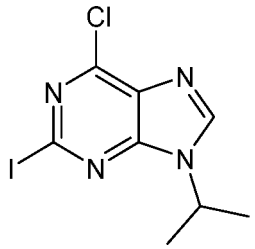
Paso 4: **6-cloro-9-isopropil-purin-2-amina**



A una solución de 6-cloro-9*H*-purin-2-amina (27 g, 159.22 mmol, 1 *eq*) en DMSO (220 mL) se le añadió K_2CO_3 (66.02 g, 477.67 mmol, 3 *eq*) y 2-bromopropano (97.92 g, 796.12 mmol, 74.75 mL, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 88 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (1000 mL) y luego se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL x 2), salmuera

(100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo como un sólido amarillo. El residuo se le añadió con PE/EtOAc (5/1, 500 mL) y luego se agitó a 15°C durante 2 h. La suspensión se filtró y la torta se enjuagó con PE (30 mL x 2). El sólido se recogió y se secó al vacío para producir 6-cloro-9-isopropil-purin-2-amina cruda (28 g, 130.97 mmol, 82.2% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo claro, que se usó para el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 212.0, 214.0 $[M+H]^+$.

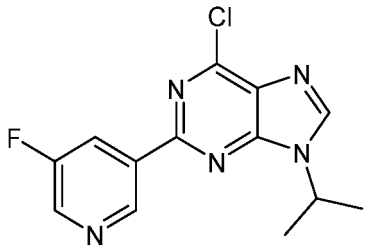
Paso 5: **6-cloro-2-yodo-9-isopropil-purina**



A una mezcla de 6-cloro-9-isopropil-purin-2-amina (10 g, 46.78 mmol, 1 *eq*), I2 (11.87 g, 46.78 mmol, 1 *eq*), CuI (8.91 g, 46.78 mmol, 1 *eq*), y CH_2I_2 (125.28 g, 467.75 mmol, 37.73 mL, 10 *eq*) en THF (400 mL) se le añadió nitrito de isopentilo (16.44 g, 140.33 mmol, 18.89 mL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se enjuagó con EtOAc (100 mL x 2). El filtrado se concentró a

presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con Na_2SO_3 (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.58) para producir 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-purina (12.5 g, 31.39 mmol, 67.1% de rendimiento, 81% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 322.8, 324.8 $[M+H]^+$.

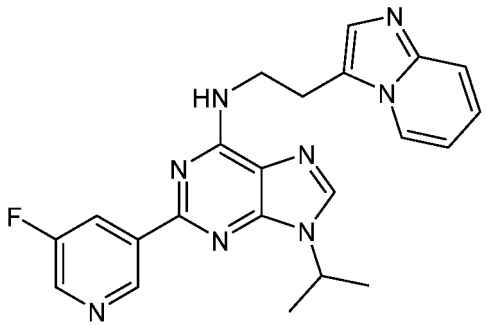
Paso 6: **6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina**



Ácido 6-cloro-2-yodo-9-isopropil-purina (3 g, 8.28 mmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (1.17 g, 8.28 mmol, 1 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (302.86 mg, 413.91 µmol, 0.05 *eq*) y Cs_2CO_3 (2.70 g, 8.28 mmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (50 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificaron y luego se calentaron a 80°C durante 16 h bajo N_2. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4

anhidro, se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.58) para producir 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (1.71 g, 5.63 mmol, 68.0% de rendimiento, pureza del 96%) como Un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.48 (td, *J* = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.10-4.93 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 292.0, 294.0 $[M+H]^+$.

Paso 7: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-iletil)-9-isopropil-purin-6-amina (I-15)**

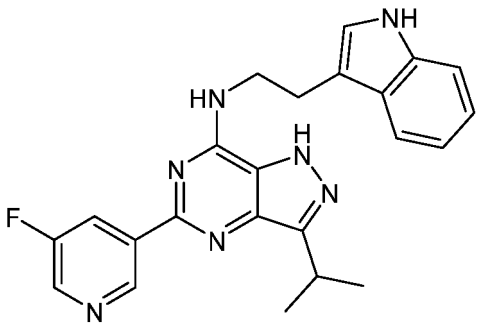


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (50 mg, 164.55 µmol, 1 *eq*) y 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-iletanamina (68 mg, 421.83 µmol, 2.56 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (106.33 mg, 822.73 µmol, 143.31 µL, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 95°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó la MS deseada (*m/z* = M/2+H). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm x

30 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 7%-37%, 12 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(2-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-iletil)-9-isopropil-purin-6-amina (34.09 mg, 63.53 µmol, 38.6% de rendimiento, 98% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03-8.88 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.21-5.07 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 416.9 $[M+H]^+$.

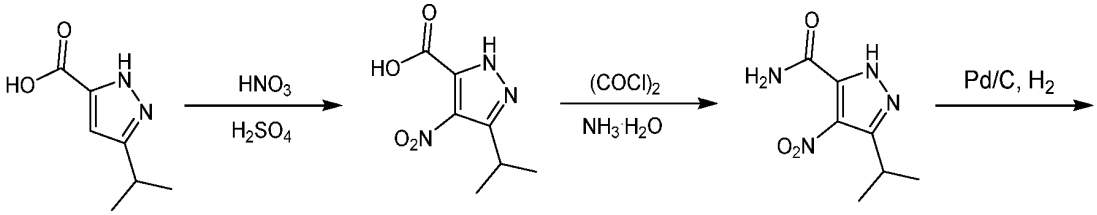
Ejemplo 13

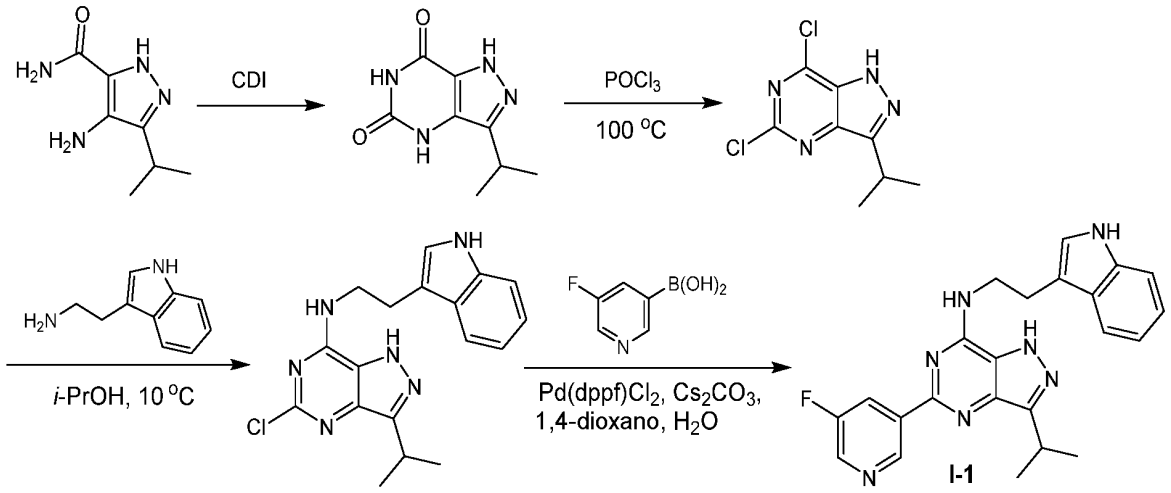
Síntesis de I-1



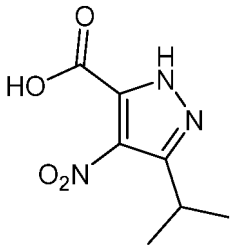
I-1

Esquema de reacción sintético:





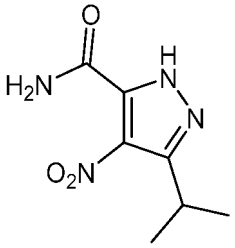
Paso 1: **ácido 3-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxílico**



A un baño de hielo y una solución agitada de HNO_3 humeante (700.00 mg, 11.11 mmol, 0.5 mL, 1.71 *eq*) y H_2SO_4 humeante (1.88 g, 18.76 mmol, 1.02 mL, 98% de pureza, 2.89 *eq*) se le añadió ácido 3-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (1 g, 6.49 mmol, 1 *eq*) en porciones a 0°C durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego a 100°C durante 6 horas. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla se vertió en agua con hielo (30 g), el precipitado blanco se filtró y se secó para producir ácido 3-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-

carboxílico (700 mg, 3.20 mmol, 49.36% de rendimiento, 91.1 % de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.56 (spt, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 200.1 $[M+H]^+$.

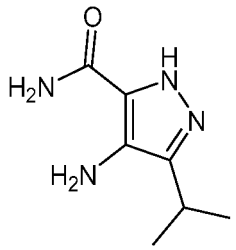
Paso 2: **3-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxamida**



A una solución de ácido 3-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (700 mg, 3.20 mmol, 1 *eq*) en DCM (15 mL) y DMF (0.1 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (1.22 g, 9.61 mmol, 840.83 µL, 3 *eq*) por goteo durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora, luego la mezcla resultante se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió por goteo $NH_3.H_2O$ (9.75 g, 77.90 mmol, 10.71 mL, pureza del 28%, 24.33 *eq*). Después de la adición, la mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-

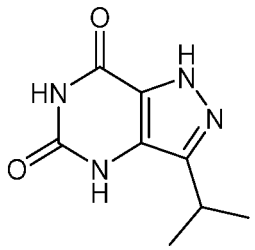
carboxamida (0.6 g, 2.91 mmol, 90.96% de rendimiento, 96.2% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.68-3.60 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 199.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-amino-3-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida**



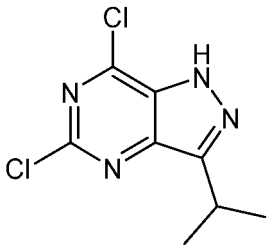
A una mezcla de 3-isopropil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxamida (600 mg, 2.91 mmol, 1 *eq*) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (10%, 0.1 g) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 15°C durante 3 h. La TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.1) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para producir 4-amino-3-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (500 mg, 2.68 mmol, 91.86% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.02 (spt, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 169.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: **3-isopropil-1,4-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diona**



A una solución de 4-amino-3-isopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (500 mg, 2.68 mmol, 1 *eq*) en DMF (10 mL) se le añadió CDI (477.20 mg, 2.94 mmol, 1.1 *eq*) y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró para producir 3-isopropil-1,4-dihidropirazolo[4.3-*d*]pirimidin-5,7-diona (550 mg, crudo) como un sólido café. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.22-3.13 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 195.1 $[M+H]^+$.

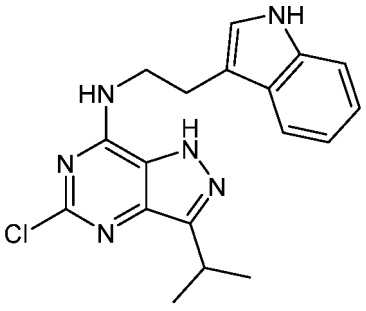
Paso 5: **5,7-dicloro-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina**



Una solución de 3-isopropil-1,4-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diona (500 mg, 2.57 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (10 mL) se agitó a 100°C durante 2 h. La LC-MS mostró que el

material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), se ajustó el pH a 8 y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0~30%/éter de petróleo @ 15 mL/min) para producir 5,7-dicloro-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4.3-*d*]pirimidina (110 mg, 442.22 µmol, 17.18% de rendimiento, 92.9 % de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.39 (br s, 1H), 3.51 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 231.3, 233.3 $[M+H]^+$.

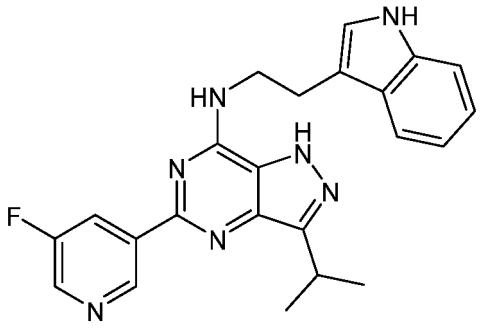
Paso 6: **5-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 5,7-dicloro-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4.3-*d*]pirimidina (110 mg, 442.22 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (85.02 mg, 530.67 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH

(5 mL) se le añadió DIEA (171.46 mg, 1.33 mmol, 231.08 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 8°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (160 mg, 392.29 µmol, 88.71% de rendimiento, 87% de pureza) como un sólido café. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (br s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 3.94 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 355.2, 357.1 $[M+H]^+$.

Paso 7: **5-(5-fuoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (I-1)**

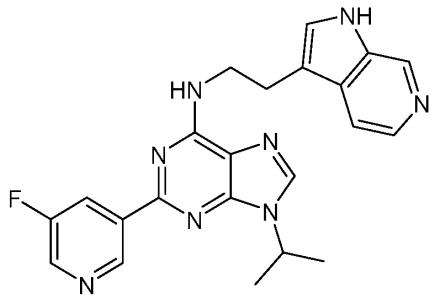


A una mezcla de 5-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (80 mg, 196.15 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (33.17 mg, 235.38 µmol, 1.2 *eq*), Cs_2CO_3 (159.77 mg, 490.37 µmol, 2.5 *eq*) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (7.18 mg, 9.81 µmol, 0.05 *eq*) en N_2. La mezcla se agitó bajo N_2 a 120°C durante 30 minutos bajo microondas. LC-MS mostró

que se detectó el 82.5% del producto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (66.84 mg, 123.15 µmol, 62.78% de rendimiento, 96.7% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.9 $[M+H]^+$.

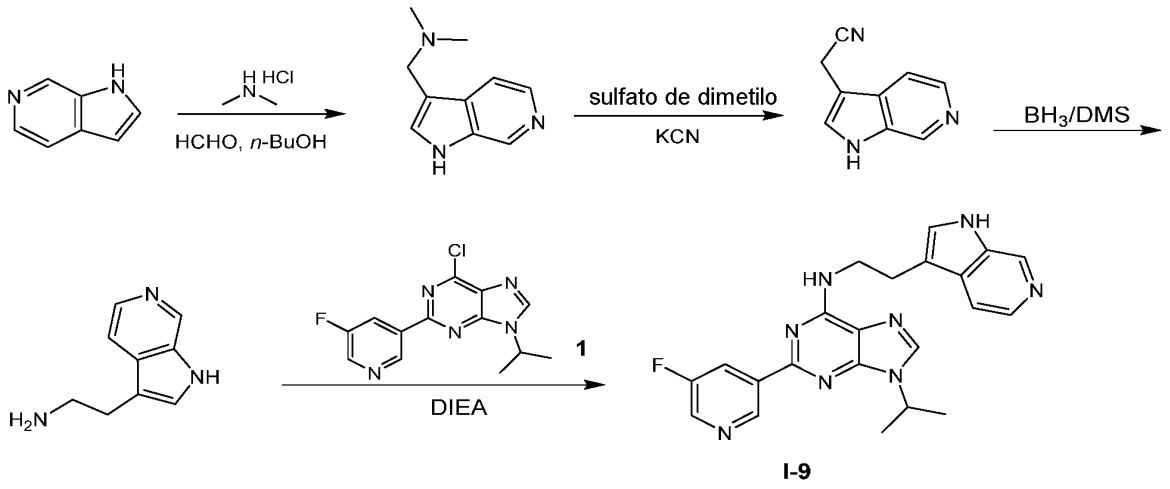
Ejemplo 14

Síntesis de I-9

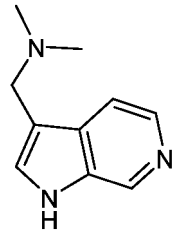


I-9

Esquema de reacción sintético:



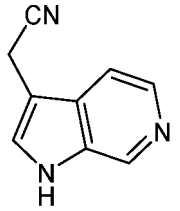
Paso 1: ***N*,*N*-dimetil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)metanamina**



A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-c]piridina (900 mg, 7.62 mmol, 1 *eq*) en *n*-BuOH (15 mL) se le añadió HCHO (680.06 mg, 8.38 mmol, 623.91 µL, 37% en agua, 1.1 *eq*) y clorhidrato de *N*-metilmetanamina (695.78 mg, 8.53 mmol, 1.12 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 3 h. La TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.06) indicó que el material de partida se consumió por completo y se detectó un punto nuevo importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir *N*,*N*-dimetil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)metanamina (1.85 g, crudo) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83 (d, *J*

= 1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.87 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 176.2 $[M+H]^+$.

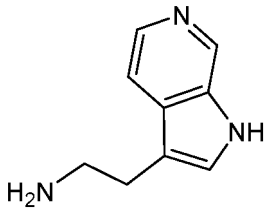
Paso 2: **2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)acetonitrilo**



A una solución de *N*,*N*-dimetil-1-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)metanamina (2.75 g, 8.55 mmol, 1 equiv.) en THF (20 mL) se le añadió sulfato de dimetilo (1.08 g, 8.55 mmol, 810.81 µL, 1.0 *eq*) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos. Se eliminó el THF y el residuo se disolvió en agua (15 mL). A la mezcla se le añadió KCN (612.44 mg, 9.40 mmol, 1.1 *eq*) y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (45 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)acetonitrilo (417.0 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.01 (s, 2H); ES-LCMS *m/z*

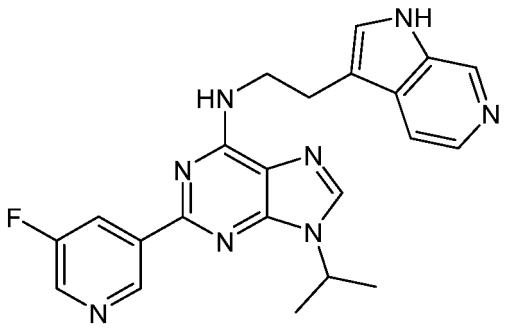
158.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanamina**



A una solución de 2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)acetonitrilo (417.0 mg, 2.65 mmol, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le añadió BH_3-Me_2S (10 M, 2.65 mL, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal. Se añadió MeOH (50 mL) a la mezcla de reacción por goteo y se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir 2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanamina (423.9 mg, cruda) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71-8.59 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 162.1 $[M+H]^+$.

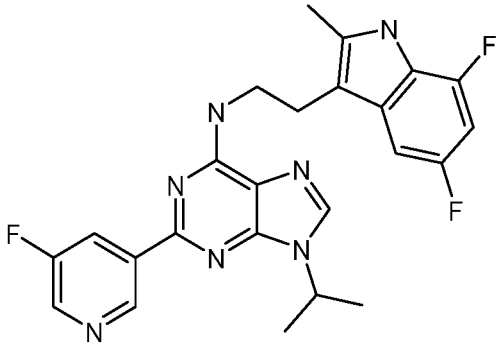
Paso 4: **2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etil]purin-6- amina (I-9)**



A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (49.35 mg, 148.88 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (57.72 mg, 446.64 µmol, 77.79 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanamina (72.00 mg, 446.64 µmol, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 h. La LCMS mostró que se detectó el 71% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *i*-PrOH. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 10min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (11.84 mg, 21.76 µmol, 14.62% de rendimiento, 96.66% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05-8.98 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.21 -8.16 (m, 2H), 5.15 (td, *J* = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.0 $[M+H]^+$.

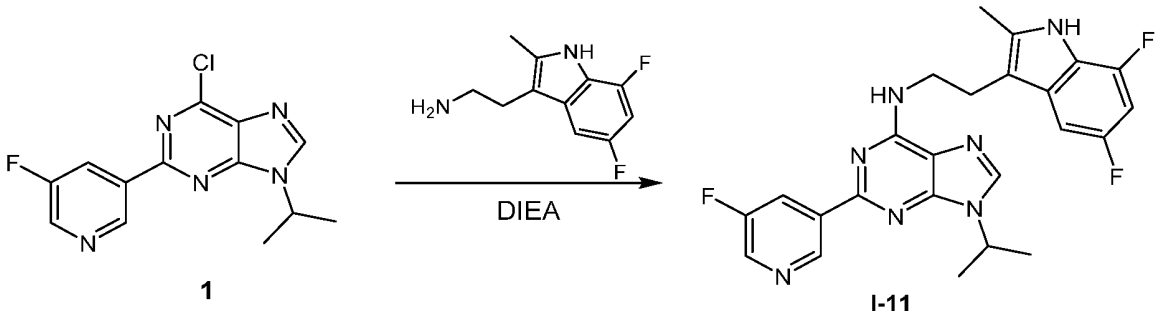
Ejemplo 15

Síntesis de I-11

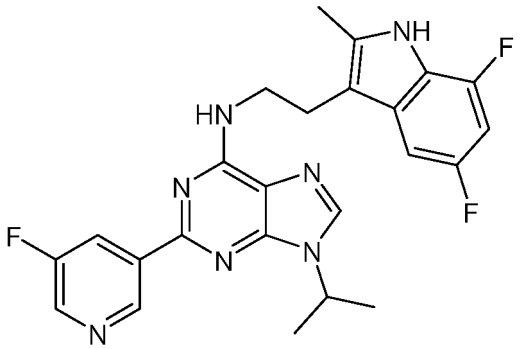


I-11

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina (I-11)**

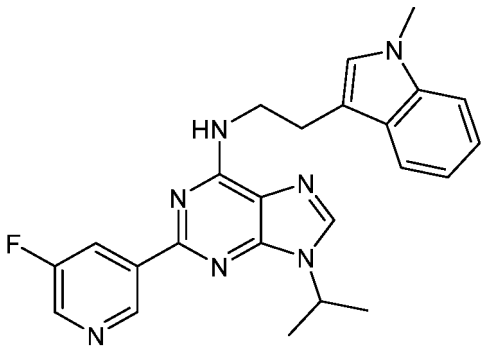


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (50 mg, 150.83 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se le añadió DIEA (97.47 mg, 754.17 µmol, 131.36 µL, 5 *eq*) y

2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (45.29 mg, 150.83 µmol, 1 *eq*, ácido oxálico). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La LCMS mostró que se detectó el 65% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%- 80%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir *N*-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina (53.81 mg, 36.8% de rendimiento, 100% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 466.0 $[M+H]^+$.

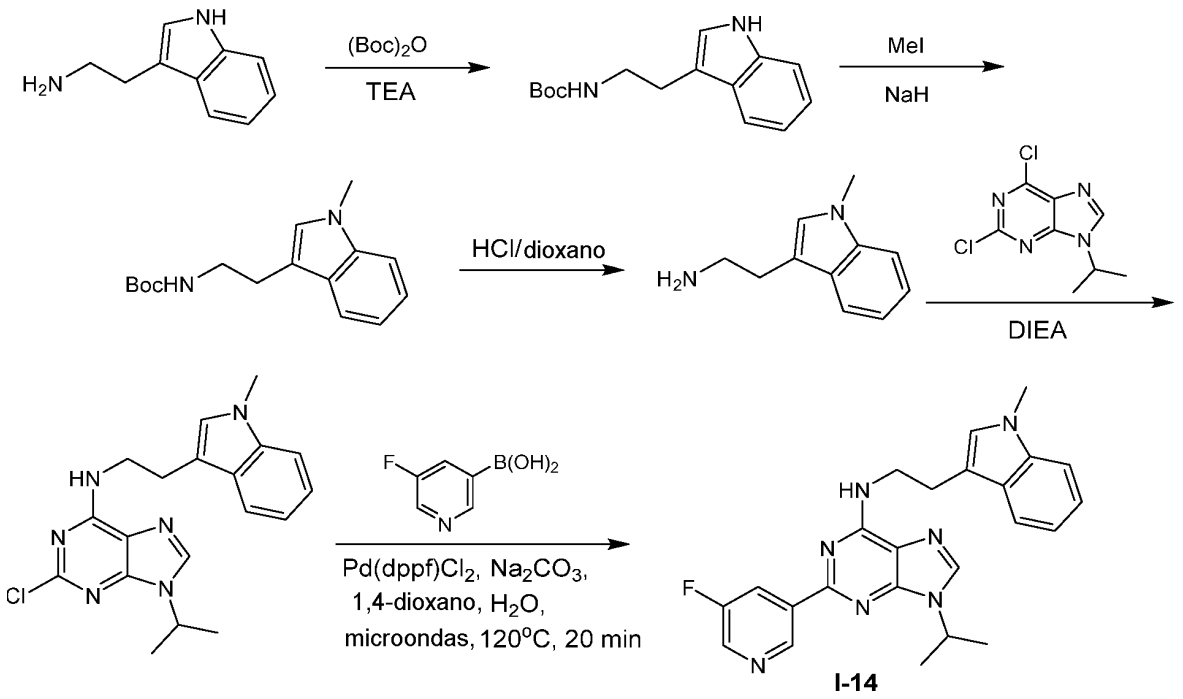
Ejemplo 16

Síntesis de I-14



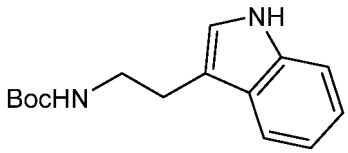
I-14

Esquema de reacción sintético:



I-14

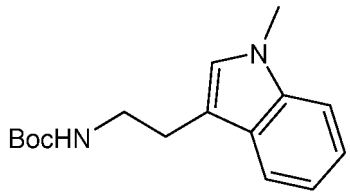
Paso 1: **(2-(1*H*-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo**



A una solución de 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (2.8 g, 17.48 mmol, 1 *eq*) en DCM anhidro (30 mL) se le añadió TEA (5.31 g, 52.44 mmol, 7.30 mL, 3 *eq*) y (Boc) 2O (4.58 g, 20.98 mmol, 4.82 mL, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 3 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se detectó un pico principal con MS deseada. Se añadió H_2O (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se

purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.45) para producir (2-(1*H*-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo (3.55 g, 13.50 mmol, 77.2% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (br s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.47 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9 H); ES-LCMS *m/z* 283.0 $[M + Na]^+$.

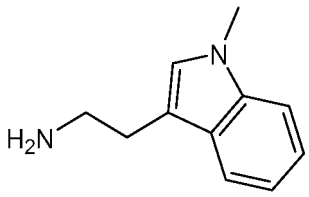
Paso 2: **(2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo**



A una solución de *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]carbamato de terc-butilo (1.5 g, 5.70 mmol, 1 *eq*) en THF (30 mL) se le añadió NaH (456.30 mg, 11.41 mmol, 60% de pureza, 2.0 *eq*) a 0°C durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y luego se le añadió MeI (809.67 mg, 5.70 mmol, 355.12 µL, 1.0 *eq*) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 10°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.49) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formaron dos puntos nuevos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a 10°C y luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EA = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EA = 3/1, R_f = 0.49) para producir *N*-[2-(1-metilindol-3-il)etil]carbamato de terc-butilo (900 mg, 50.4% de rendimiento, 87.6% de pureza) como un aceite incoloro; RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.57 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.82 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 219.0 $[M-t-Bu + H]^+$.

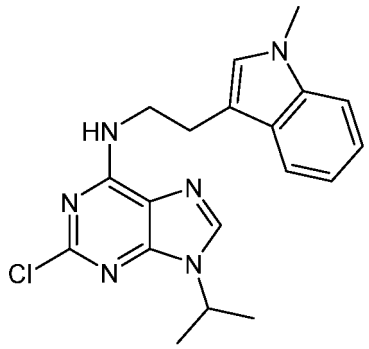
Paso 3: **2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de *N*-[2-(1-metilindol-3-il)etil]carbamato de terc-butilo (700 mg, 2.24 mmol, 1 *eq*) en DCM (20 mL) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 5 mL, 8.95 *eq*). La mezcla se agitó a 10°C durante 4 h. La TLC (EtOAc, R_f = 0.0) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-(1-metilindol-3-il)etanamina bruta (500 mg, crudo, 2HCl) como un sólido blanco que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5

Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 175.1 $[M+H]^+$.

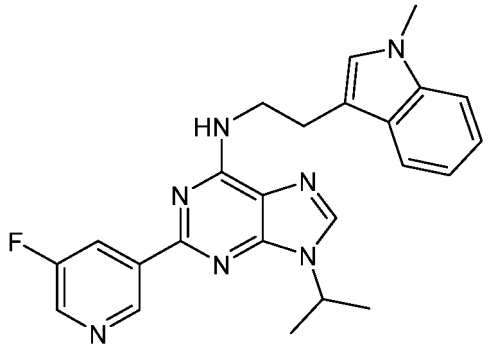
Paso 4: **2-cloro-9-isopropil-*N*-(2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-9*H*-purin-6-amina**



A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-purina (200 mg, 827.24 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (855.30 mg, 6.62 mmol, 1.15 mL, 8 *eq*) y 2-(1-metilindol-3-il)etanamina (306.70 mg, 992.69 µmol, 1.2 *eq*, 2HCl). La mezcla se agitó a 50°C durante 14 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *i*-PrOH (10 mL) y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/2, R_f = 0.62) para producir 2-cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1-metilindol-3-il)etil]purin-6-amina (250 mg, 81.9% de rendimiento, 100% de pureza) como incoloro petróleo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.19 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25-6.94 (m, 3H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 5H), 3.06-2.91 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z*

369.1, 371.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-*N*-(2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-9*H*-purin-6-amina (I-14)**

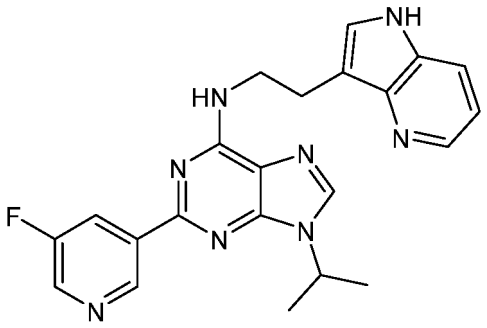


2-Cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1-metilindol-3-il)etil]purin-6-amina (100 mg, 271.10 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (95.50 mg, 677.76 µmol, 2.5 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (19.84 mg, 27.11 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (264.99 mg, 813.31 µmol, 3.0 *eq*) se tomaron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (0.6 mL). El tubo sellado se calentó a 120°C durante 30 min en microondas. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se filtró a través de SiO_2. La torta se enjuagó con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir

2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1-metilindol-3-il)etil]purin-6-amina (53.81 mg, 36.8% rendimiento, 100% de pureza, sal 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 5.09 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 430.2 $[M+H]^+$.

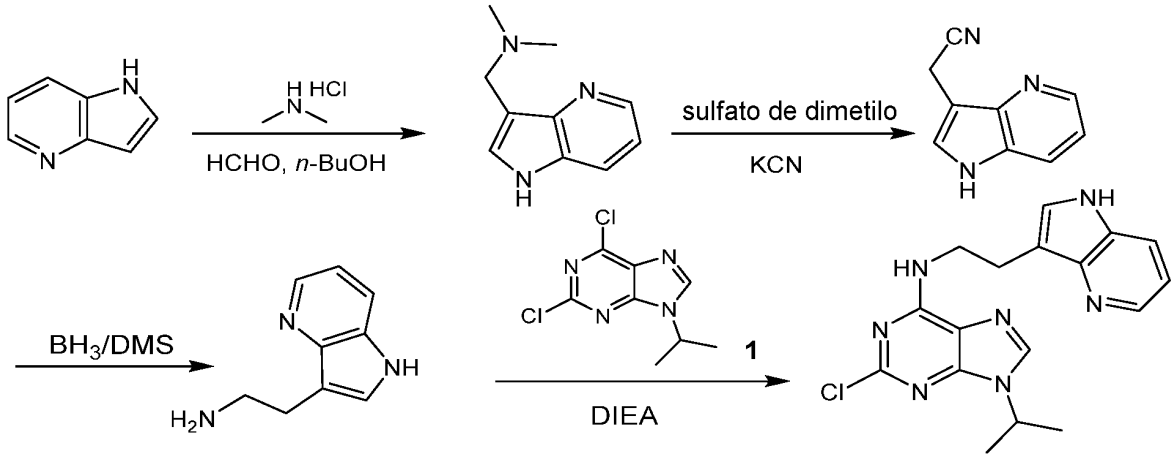
Ejemplo 17

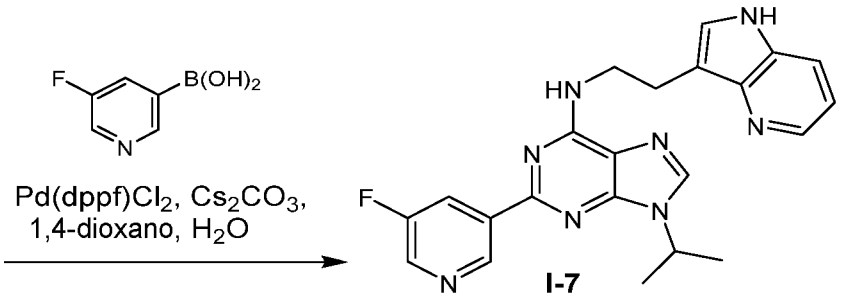
Síntesis de I-7



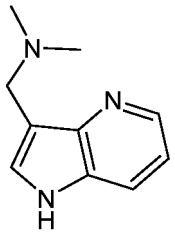
I-7

Esquema de reacción sintético:





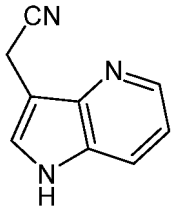
Paso 1: ***N*,*N*-dimetil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)metanamina**



A una solución de 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (500 mg, 4.23 mmol, 1 *eq*) en *n*-BuOH (5 mL) se le añadió HCHO (377.65 mg, 4.65 mmol, 346.47 µL, 37% en agua, 1.1 *eq*) y *N*-metilmetanamina (379.43 mg, 4.65 mmol, 1.1 *eq*, sal HCl). La mezcla se agitó a 120°C durante 3 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar *N*,*N*-dimetil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)metanamina (559.7 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (dd, *J* = 1.1, 4.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 4.8, 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 176.1 $[M+H]^+$.

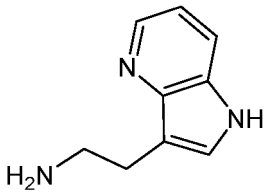
Paso 2: **2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-**

il)acetonitrilo



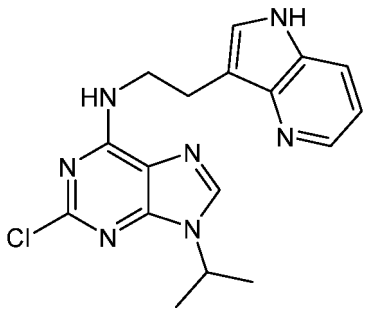
A una solución de *N*,*N*-dimetil-1-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)metanamina (200.00 mg, 1.14 mmol, 1 *eq*) en THF (1.5 mL) se le añadió sulfato de dimetilo (143.96 mg, 1.14 mmol, 108.24 µL, 1.0 *eq*) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en agua (1.2 mL). A la mezcla se le añadió KCN (81.76 mg, 1.26 mmol, 1.1 *eq*) y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)acetonitrilo (131.7 mg, 662.72 µmol, 58.1% de rendimiento, 79.1% pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37-8.29 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 158.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina**



A una solución de 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)acetonitrilo (131.70 mg, 662.72 µmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió BH_3-Me_2S (1 mL, 10 M en Me_2S) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal. Se añadió MeOH (30 mL) por goteo y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin -3-il)etanamina (50.00 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 4.6, 8.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.03 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 162.2 $[M+H]^+$.

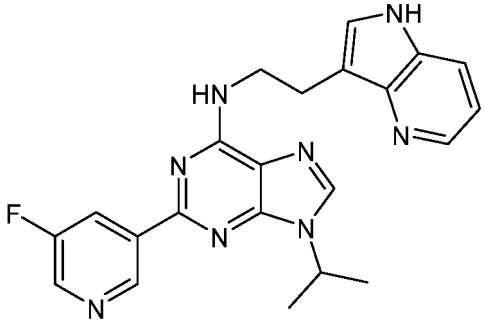
Paso 4: **2-cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]purin-6-amina**



A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-purina

(76.49 mg, 320.46 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadieron DIEA (172.57 mg, 1.34 mmol, 232.57 µL, 5.0 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (50.00 mg, 267.05 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó el 55% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.65) para producir 2-cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (25.00 mg, 70.26 µmol, 26.3% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (dd, *J* = 1.3, 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 4.8, 8.3 Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 356.1, 358.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]purin-6- amina (I-7)**

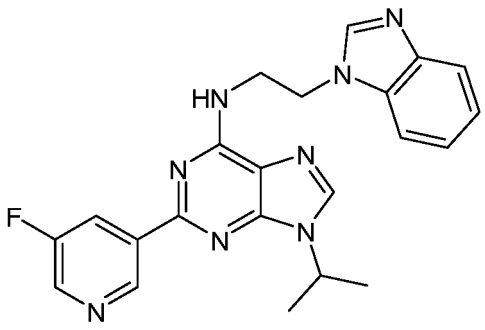


2-Cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (25.00 mg, 70.26 µmol, 1 *eq*), ácido

(5-fluoro-3-piridil)borónico (24.75 mg, 175.65 µmol, 2.5 *eq*), Cs_2CO_3 (68.68 mg, 210.78 µmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5.14 mg, 7.03 µmol, 0.1 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0.4 mL). El tubo sellado se calentó a 120°C durante 30 min en microondas. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó el 60% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl, columna: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B %: 5%-35%, 12 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (8.83 mg, 16.14 µmol, 23.0% de rendimiento, 96.1% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido blanco; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.06 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

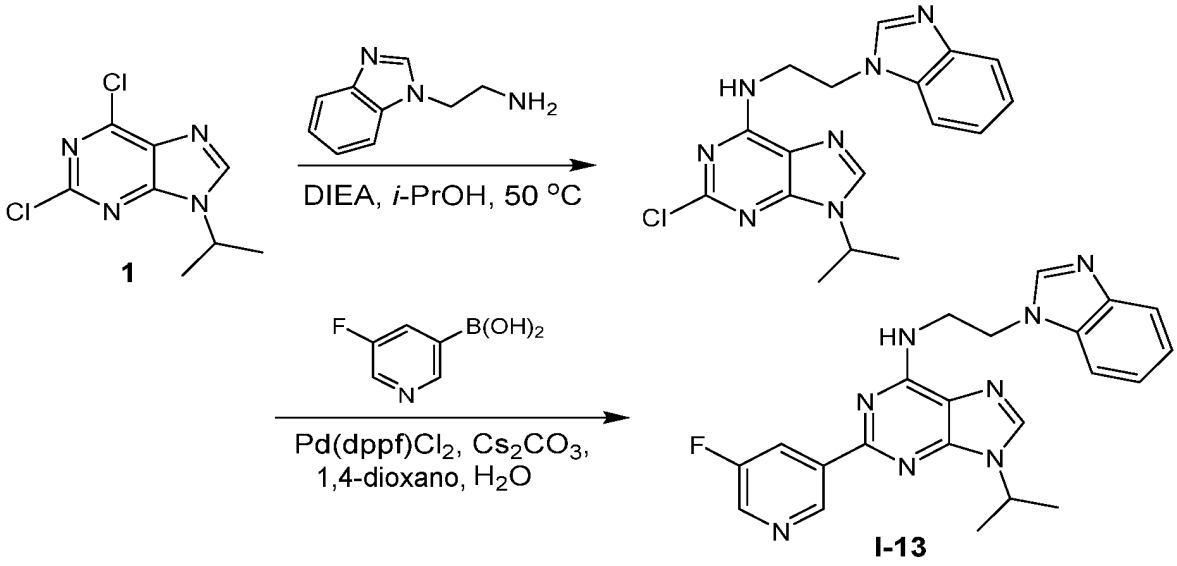
Ejemplo 18

Síntesis de I-13

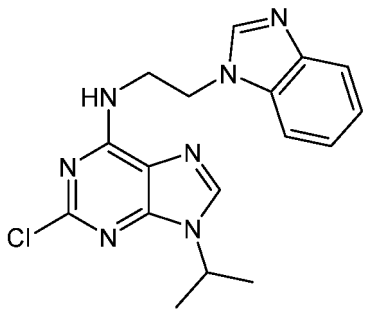


I-13

Esquema de reacción sintético:

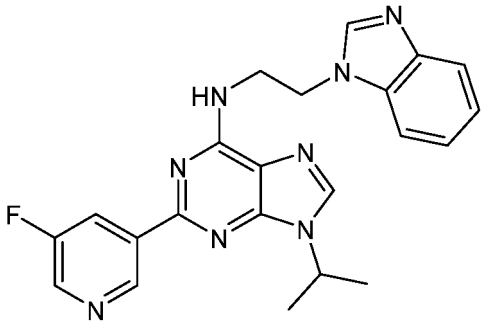


Paso 1: ***N*-(2-(1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)etil)-2-cloro-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina**



A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-purina (200 mg, 827.24 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (8 mL) se le añadió DIEA (106.91 mg, 827.24 µmol, 144.09 µL, 1 *eq*) y 2-(bencimidazol-1-il)etanamina (160.02 mg, 992.69 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar *i*-PrOH para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.33) para producir *N*-[2-(bencimidazol-1-il)etil]-2-cloro-9-isopropil-purin-6-amina (275 mg, 93.4% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98-7.71 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.18 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 4.86- 4.67 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 1.69-1.46 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 356.1, 357.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **N-(2-(1*H*-Benzo[*d*] imidazol-1-il)etil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-9-isopropil-9*H*-purin-6-amina (I-13)**

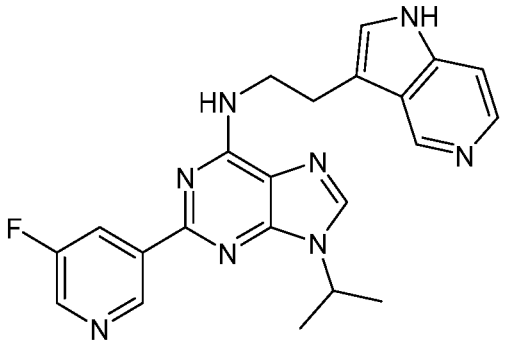


N-[2-(Bencimidazol-1-il)etil]-2-cloro-9-isopropil-

purin-6-amina (120 mg, 337.24 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (95.04 mg, 674.49 µmol, 2 *eq*), Cs_2CO_3 (329.64 mg, 1.01 mmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (12.34 mg, 16.86 µmol, 0.05 *eq*) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se rellenó con N_2. La mezcla se calentó a 80°C durante 12 h. LC-MS mostró 58% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-ACN]; B%: 38%-68%, 10 min) para producir *N*-[2-(bencimidazol-1-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-amina (31.40 mg, 22.4% de rendimiento, 100% de pureza) como un blanco sólido. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17-7.00 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.20 (br s, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

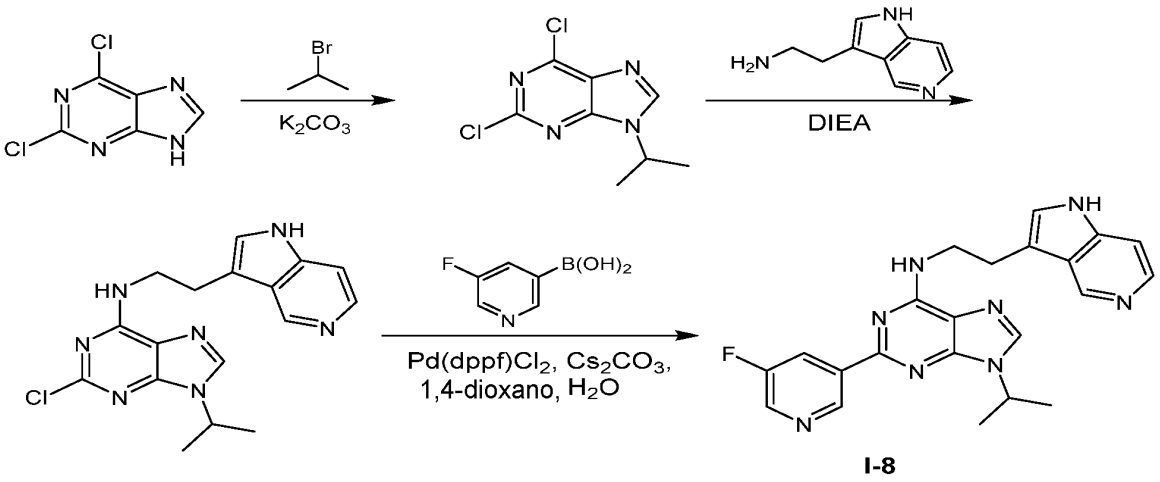
Ejemplo 19

Síntesis de I-8



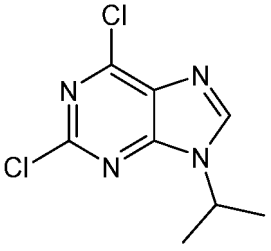
I-8

Esquema de reacción sintético:



I-8

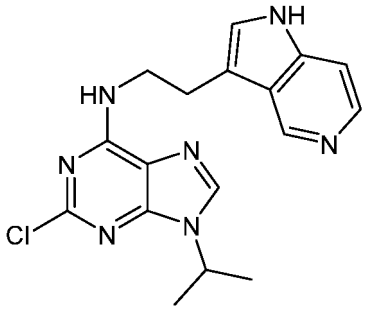
Paso 1: **2,6-dicloro-9-isopropil-purina**



A una solución de 2,6-dicloro-9*H*-purina (20 g, 105.82 mmol, 1 *eq*) en DMSO (160 mL) se le añadió K_2CO_3 (73.13 g, 529.09 mmol, 5 *eq*) y 2-bromopropano (65.07 g, 529.09 mmol, 49.67 mL, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La TLC

(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45) indicó que el material de partida se consumió por completo y se detectó un punto nuevo importante. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (80 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 5/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45) para producir 2,6-dicloro-9-isopropil-purina (3.52 g, 14.75 mmol, 13.9% de rendimiento, 96.8% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 231.0, 232.9 $[M+H]^+$.

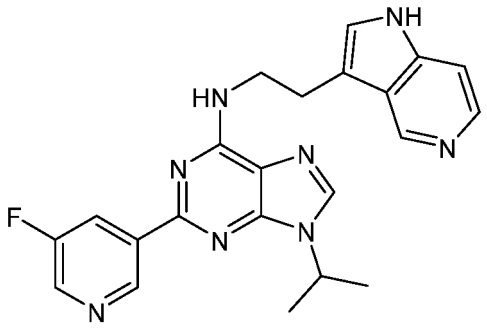
Paso 2: **2-cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etil]purin-6-amina**



A una solución de 2,6-dicloro-9-isopropil-purina (148.07 mg, 620.33 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (400.86 mg, 3.10 mmol, 540.24 µL, 5.0 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etanamina (100 mg, 620.33 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. La LC-MS mostró

que el material de partida se consumió por completo y se detectó el 33% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 100/1 a 5/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.68) para producir 2-cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (74.5 mg, 33.8% de rendimiento, crudo) como un sólido amarillo; ES-LCMS *m/z* 356.0, 357.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (I-8)**

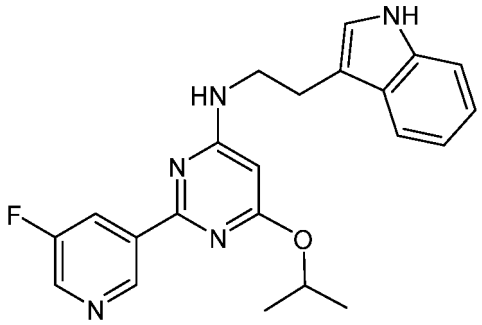


2-Cloro-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (74.5 mg, 104.69 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (36.88 mg, 261.72 µmol, 2.5 *eq*), Cs_2CO_3 (102.33 mg, 314.06 µmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7.66 mg, 10.47 µmol, 0.1 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.6 mL). El tubo sellado se calentó a 120°C durante 30 min en microondas. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo, se detectó el 56% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó

con EtOAc (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl, columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% de HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)etil]purin-6-amina (22.19 mg, 42.20 µmol, 40.3% de rendimiento, 100% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido blanco; RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.53 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 9.00-8.94 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

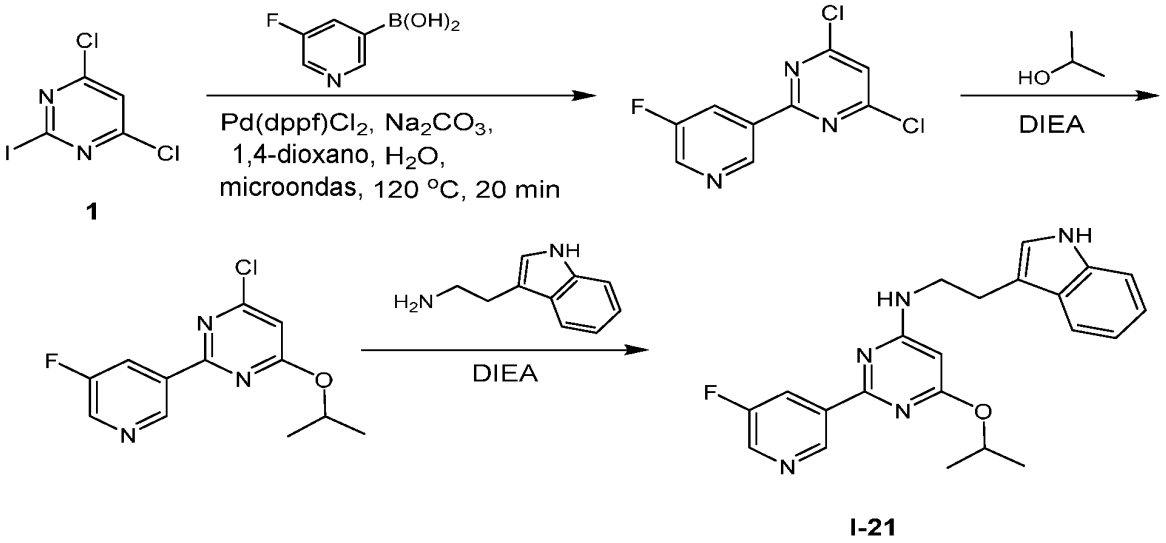
Ejemplo 20

Síntesis de I-21



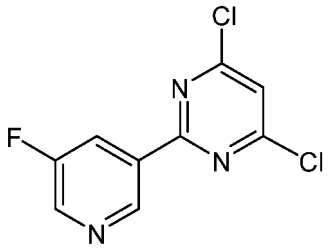
I-21

Esquema de reacción sintético:



I-21

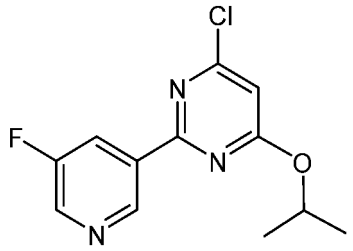
Paso 1: **4,6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina**



4,6-Dicloro-2-yodo-pirimidina (1 g, 3.58 mmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (503.91 mg, 3.58 mmol, 1 *eq*), Na_2CO_3 (1.14 g, 10.73 mmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (261.67 mg, 357.62 µmol, 0.1 *eq*) se introdujeron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (14 mL) y agua (2.4 mL). El tubo sellado se calentó a 80°C durante 30 minutos en microondas. La LCMS mostró que se detectó el 58% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de

PE/EtOAc = 100/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.80) para producir 4, 6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina (275 mg, 1.13 mmol, 37.8% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.34 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 7.75 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 243.9, 245.9 $[M+H]^+$.

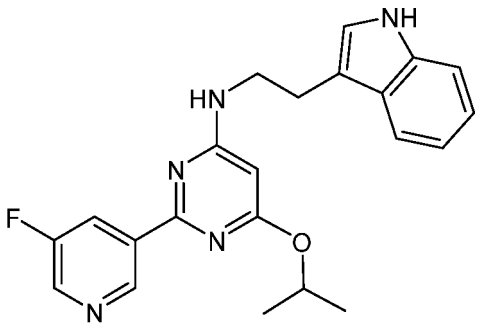
Paso 2: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina**



A una solución de *i*-PrOH (14.78 mg, 245.85 µmol, 18.82 µL, 1 *eq*) en THF (4 mL) se le agregó NaH (11.80 mg, 295.02 µmol, 60% en aceite mineral, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 4,6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina (60 mg, 245.85 µmol, 1.0 *eq*) a la solución anterior y la mezcla se agitó a 15°C durante 12 h. La LCMS mostró que se detectó el 83% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina (50 mg, 167.92 µmol, 68.3% de rendimiento, 89.9% %

de pureza) como un sólido café, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39-9.28 (m, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 8.50-8.39 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 268.0, 270.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-4-amina (I-21)**

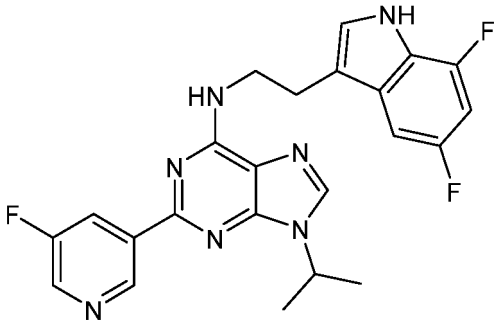


A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina (50 mg, 167.92 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (4 mL) se le añadió DIEA (65.11 mg, 503.76 µmol, 87.74 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (134.52 mg, 839.60 µmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. La LCMS mostró que los materiales de partida se mantuvieron y no había compuesto deseado. La mezcla de reacción se le añadió a un tubo de microondas y se calentó a 125°C durante 3 h en microondas. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó el 28% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um;

fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55 %-85%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-4-amina (26.35 mg, 52.45 µmol, 31.2% de rendimiento, 99.7% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.40-1.33 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.1 $[M+H]^+$.

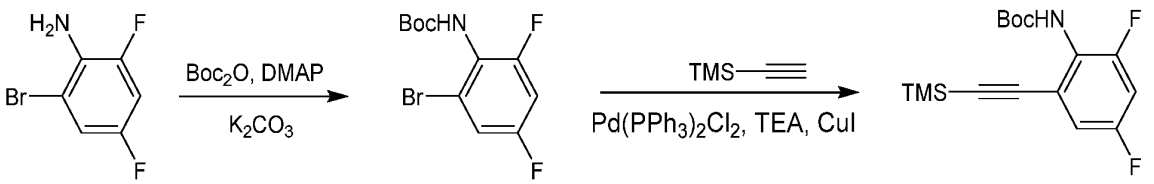
Ejemplo 21

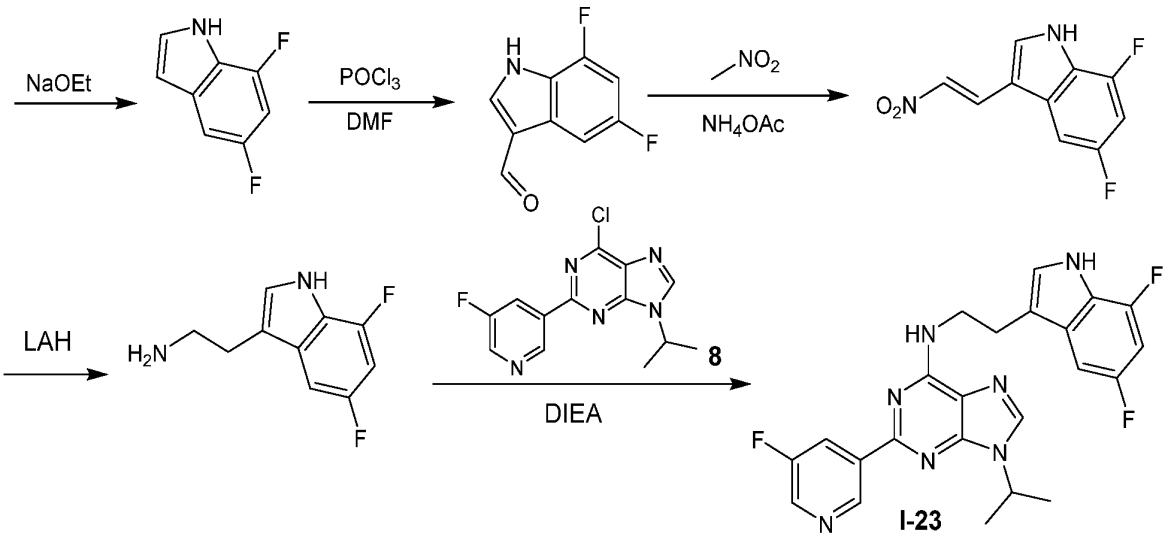
Síntesis de I-23



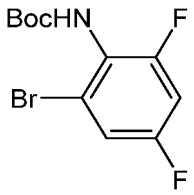
I-23

Esquema de reacción sintético:





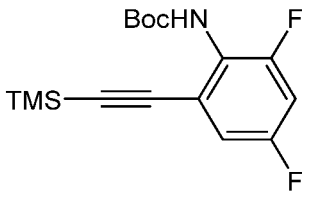
Paso 1: ***N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo**



Una mezcla de 2-bromo-4,6-difluoro-anilina (5 g, 24.04 mmol, 1 *eq*), Boc_2O (15.74 g, 72.11 mmol, 16.57 mL, 3 *eq*), DMAP (293.67 mg, 2.40 mmol, 0.1 *eq*) en THF (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 70°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó el intermedio di-BOC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se disolvió en MeOH (50 mL) y se añadió K_2CO_3 (9.97 g, 72.11 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. La LC-MS mostró que el intermedio se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró,

el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se le añadió *n*-heptano (100 mL) y luego se agitó durante 1 hora a 15°C. La suspensión se filtró, la torta se enjuagó con n-heptano (30 mL x 2), se secó al vacío para producir *N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (4.15 g, 13.47 mmol), 56.0% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18 (td, *J* = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dt, *J* = 2.8, 8.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.51 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 251.9, 253.9 $[M-t-Bu+H]^+$.

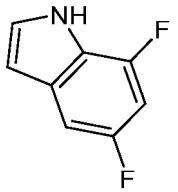
Paso 2: **N-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetinil)fenil]carbamato de terc-butilo**



Una mezcla de *N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (4 g, 12.98 mmol, 1 *eq*), etinil(trimetil)silano (2.55 g, 25.96 mmol, 3.60 mL, 2.0 *eq*), TEA (3.94 g, 38.95 mmol, 5.42 mL, 3.0 *eq*), CuI (247.24 mg, 1.30 mmol, 0.1 *eq*) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (455.60 mg, 649.10 µmol, 0.05 *eq*) en DMF (80 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces,

y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua de adición (300 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.31) para producir *N*-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetinil)fenil]carbamato de terc-butilo (2.05 g, 5.04 mmol, 38.8% de rendimiento, 80 % de pureza) como un sólido negro café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00-6.94 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.27 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 270.0 $[M-t-Bu + H]^+$.

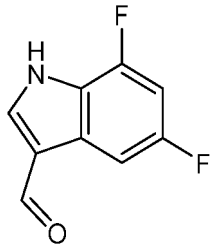
Paso 3: **5,7-difluoro-1*H*-indol**



A EtOH (100 mL) se le añadió Na (791.23 mg, 34.42 mmol, 8 *eq*) lentamente. Después de agitar durante 1 hora a 15°C, se añadió *N*-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetinil)fenil]carbamato de terc-butilo (1.75 g, 4.30 mmol, 1 equiv.) a la solución anterior. La mezcla se agitó a 85°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de

partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH. Al residuo se le añadió agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.17) para producir 5,7-difluoro-1*H*-indol (410 mg, 1.87 mmol, 43.5% de rendimiento, 70% de pureza) como aceite negro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 2.2, 9.4, 11.1 Hz, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H); ES-LCMS: no se encontró la masa correcta.

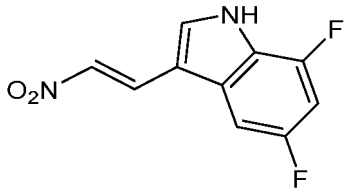
Paso 4: **5,7-difluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído**



A una solución de DMF (10 mL) se le añadió $POCl_3$ (350.46 mg, 2.29 mmol, 212.40 µL, 2.0 *eq*) por goteo a -20°C durante un período de 10 minutos bajo N_2. Después de agitarse durante 1 h, se añadió 5,7-difluoro-1*H*-indol (250 mg, 1.14 mmol, 1 *eq*) en DMF (2 mL) a la solución anterior durante la cual la temperatura se mantuvo por debajo de -20°C. La mezcla

de reacción se calentó a 15°C y se agitó durante 1 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ (30 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40) para producir 5,7-difluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (200 mg, 993.71 µmol, 86.9% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, Acetona) δ ppm 11.74 (s, 1H), 10.06 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 2.3, 9.5, 11.3 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 182.1 $[M+H]^+$.

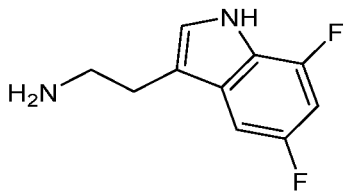
Paso 5: **5,7-difluoro-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol**



A una solución de 5,7-difluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (200 mg, 993.71 µmol, 1 *eq*) en nitronetano (8 mL) se le añadió NH_4OAc (229.79 mg, 2.98 mmol, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para

eliminar el nitronetano. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5,7-difluoro-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (160 mg, 599.56 µmol, 60.3% de rendimiento, 84% de pureza) como un sólido café, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 1H), 6.91-6.75 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 225.0 $[M+H]^+$.

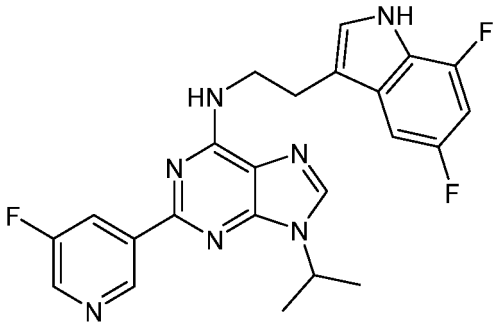
Paso 6: **2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de 5,7-difluoro-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (50 mg, 187.36 µmol, 1 *eq*) en THF (5 mL) se le añadió por goteo LAH (1 M, 936.82 µL, 5 *eq*) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 mL), se inactivó con agua de adición (0.05 mL), seguido de NaOH al 10% (0.05 mL) y agua (0.15 mL) en secuencia a 0°C. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (36 mg, crudo) como un aceite amarillo,

que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.18 (s, 1H), 7.13-7.01 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 197.2 $[M+H]^+$.

Paso 7: ***N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-amina (I-23)**

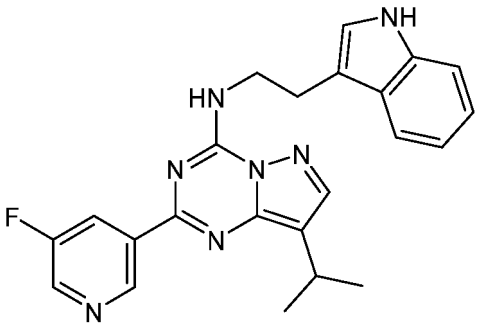


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (50 mg, 164.55 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (106.33 mg, 822.73 µmol, 143.30 µL, 5 *eq*) y 2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (35.51 mg, 181.00 µmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La LC-MS mostró que quedaba el 21% del material de partida y se detectó el 66% del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar *i*-PrOH para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B %: 46%-76%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-amina (20.82 mg, 36.75 µmol, 22.3% de rendimiento, 99% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD)

δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 452.2 $[M+H]^+$.

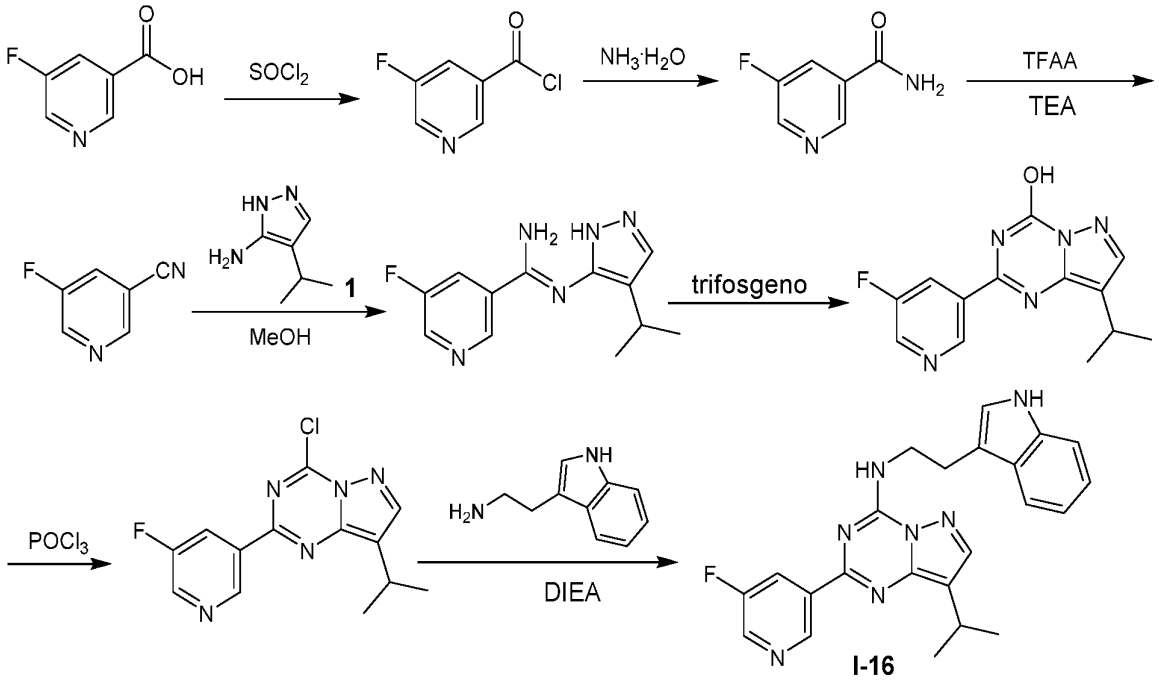
Ejemplo 22

Síntesis de I-16

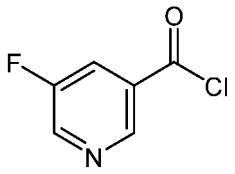


I-16

Esquema de reacción sintético:

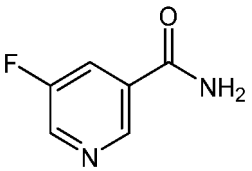


Paso 1: **cloruro de 5-fluoropiridin-3-carbonilo**



A una solución de ácido 5-fluoropiridin-3-carboxílico (7 g, 49.61 mmol, 1 *eq*) en $SOCl_2$ (57.40 g, 482.47 mmol, 35.00 mL, 9.73 *eq*) se le añadió DMF (0.1 mL) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.75, MeOH añadido) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se concentró para producir el cloruro de 5-fluoropiridin-3-carbonilo (7 g, crudo) como un aceite amarillo claro, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

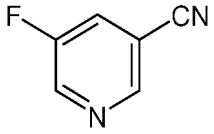
Paso 2: **5-fluoropiridin-3-carboxamida**



A una solución de $NH_3.H_2O$ (31.85 g, 254.47 mmol, 35.00 mL, 28% de pureza, 5.80 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió la solución de cloruro de 5-fluoropiridin-3-carbonilo (7 g, 43.87 mmol, 1 *eq*) en THF (30 mL) por goteo a 0°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo y se detectó un pico principal con MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se

diluyó con EtOAc (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 5-fluoropiridin-3-carboxamida (6 g, 42.39 mmol, 96.6% de rendimiento, 99.0% de pureza) como un apagado Blanco sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 141.1 $[M+H]^+$.

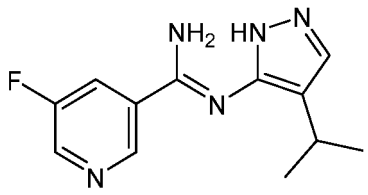
Paso 3: **5-fluoropiridin-3-carbonitrilo**



A una mezcla de 5-fluoropiridin-3-carboxamida (6 g, 42.39 mmol, 1 *eq*) y TEA (6.43 g, 63.59 mmol, 8.85 mL, 1.5 *eq*) en DCM (60 mL) se le añadió TFAA (13.36 g, 63.59 mmol, 8.85 mL, 1.5 *eq*) por goteo a 15°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 15°C durante 12 h. La TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.89) indicó que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 24 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~20% de acetato de etilo/gradiente de petróleo a 30 mL/min) a rendimiento 5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (4.7 g, 36.57 mmol, rendimiento 86.3%, pureza 95.0%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82-8.71 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 1H);

ES-LCMS: no se encontró la masa correcta.

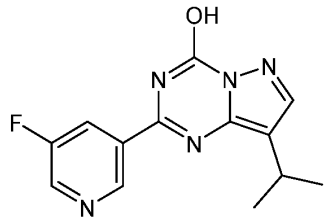
Paso 4: **5-fluoro-*N*-(4-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina**



Una mezcla de 5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (1.02 g, 7.91 mmol, 1 *eq*) y 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (880.27 mg, 6.33 mmol, 0.8 *eq*) en xileno (20 mL) se agitó durante 30 min a 70°C. Luego se añadió $AlMe_3$ (2 M, 4.75 mL, 1.2 *eq*) a la mezcla anterior en una porción a 70°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. La LC-MS mostró que se detectó el 16% de la MS deseada. La mezcla se inactivó con MeOH (20 mL), se concentró para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~10% de gradiente de MeOH/DCM @ 30 mL/min) para producir 5-fluoro-*N*-(4-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina (600 mg, 1.94 mmol, 24.5% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 248.1 $[M+H]^+$.

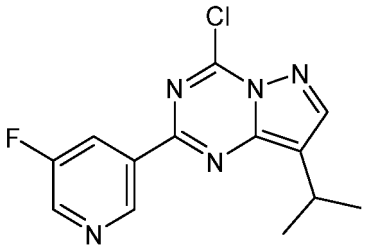
Paso 5: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-**

pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol



A una mezcla de 5-fluoro-*N*-(4-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina (100 mg, 323.53 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (10 mL) y THF (5 mL) se le añadió trifosgeno (33.60 mg, 113.24 µmol, 0.35 *eq*) y luego la mezcla se agitó durante 15 ha 80°C. La LC-MS mostró que se detectó el 57.5% de la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (88 mg, crudo) como un sólido café, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.90-8.85 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.04 (d, *J* = 6.9, 13.7 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 274.3 $[M+H]^+$.

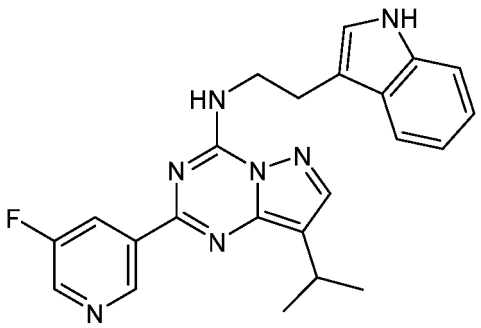
Paso 6: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



Una mezcla de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (88 mg, 322.03 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (8.1 g, 52.83 mmol, 4.91 mL, 164.04 *eq*) se agitó

durante 2 ha 100°C. LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, luego se diluyó con DCM (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~15% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 30 mL/min) para producir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (15 mg, 49.78 µmol, 15.5% de rendimiento, 96.8% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.7, 13.9 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 292.0, 294.0 $[M+H]^+$.

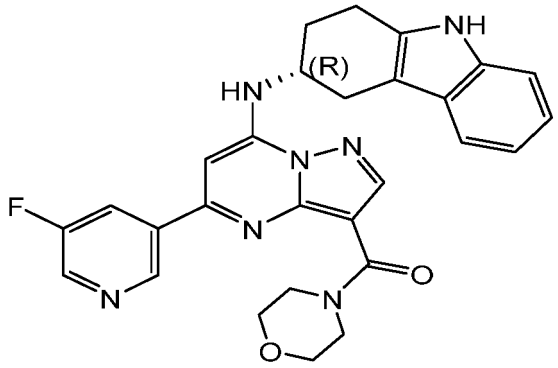
Paso 7: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1, 3.5]triazin-4-amina (I-16)**



Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (15 mg, 49.78 µmol, 1 *eq*), DIEA (19.30 mg, 149.33 µmol, 26.01 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (9.57 mg, 59.73 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se agitó durante 3 h a 50°C. LC-MS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm*30 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 55%-85%, 17 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (6.17 mg, 11.70 µmol, 23.5% de rendimiento, 99.5% de pureza, 3HCl) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 4.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$.

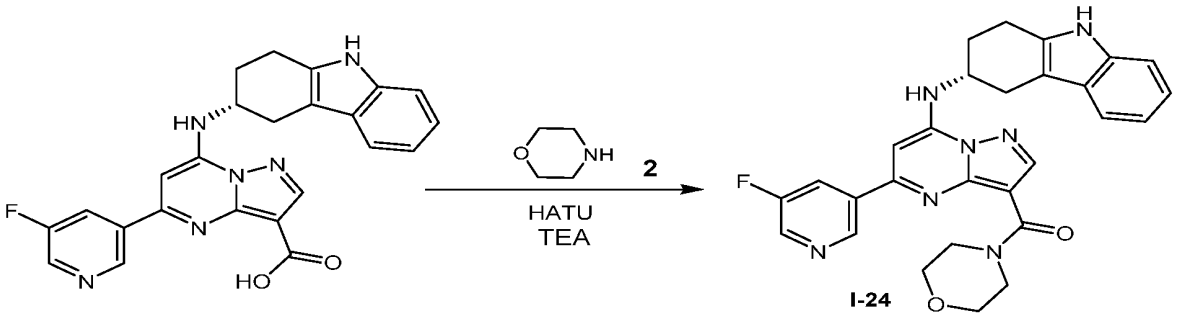
Ejemplo 23

Síntesis de I-24

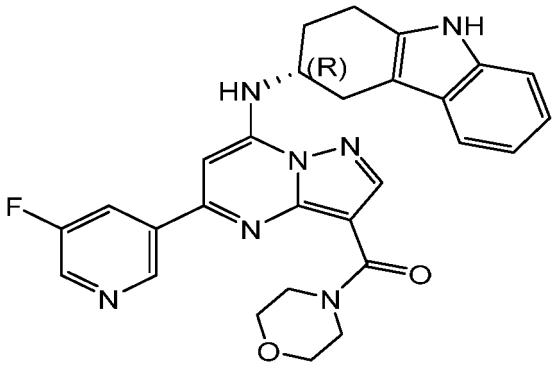


I-24

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-morfolino-metanona (I-24)**

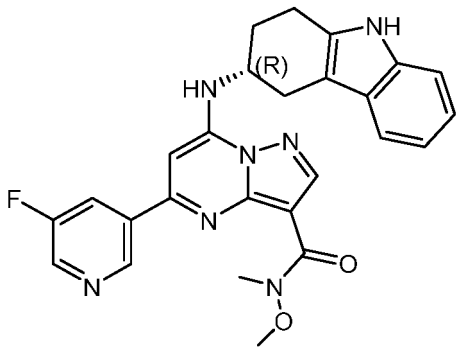


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-

il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (25 mg, 55.60 µmol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) se le añadió HATU (31.71 mg, 83.40 µmol, 1.5 *eq*), TEA (11.25 mg, 111.20 µmol, 15.48 µL, 2 *eq*) y morfolina (9.69 mg, 111.20 µmol, 9.79 µL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se le añadió agua (30 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10min) seguido de liofilización para obtener [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilo]-morfolino-metanona (8.45 mg, 13.61 µmol, 24.4% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.80 (s, 8H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 512.3 $[M+H]^+$.

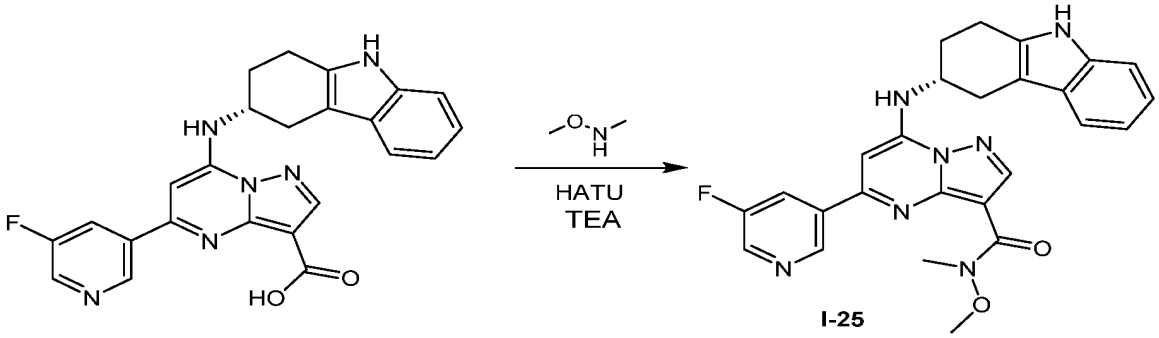
Ejemplo 24

Síntesis de I-25

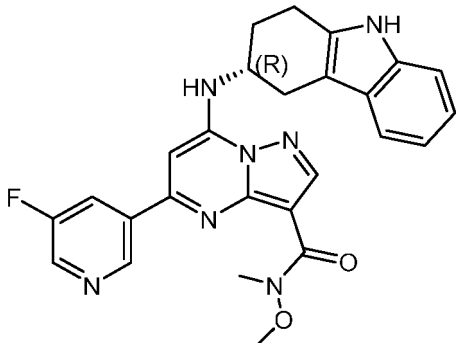


I-25

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-metoxi-*N*-metil-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (I-25)**

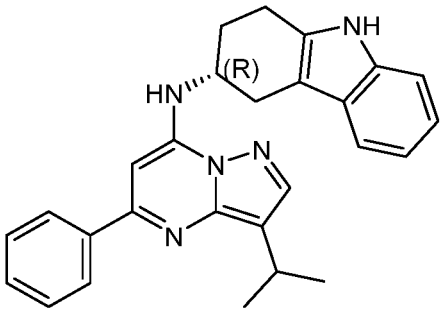


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (30 mg, 63.06

6mol, 1 *eq*) en DCM (4 mL) se le agregó HATU (35.97 mg, 94.59 µmol, 1.5 *eq*), TEA (12.76 mg, 126.12 µmol, 17.55 µL, 2 *eq*) y *N*-metoximetanamina (12.30 mg, 126.12 µmol, 2 *eq*, HCl). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se le añadió agua (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10min) seguido de liofilización para producir 5-(5 -fluoro-3-piridil)-*N*-metoxi-*N*-metil-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (15.98 mg, 26.86 µmol, 42.6% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.18-2.95 (m, 4H), 2.37 (dd, *J* = 5.6, 10.2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 486.2 $[M+H]^+$.

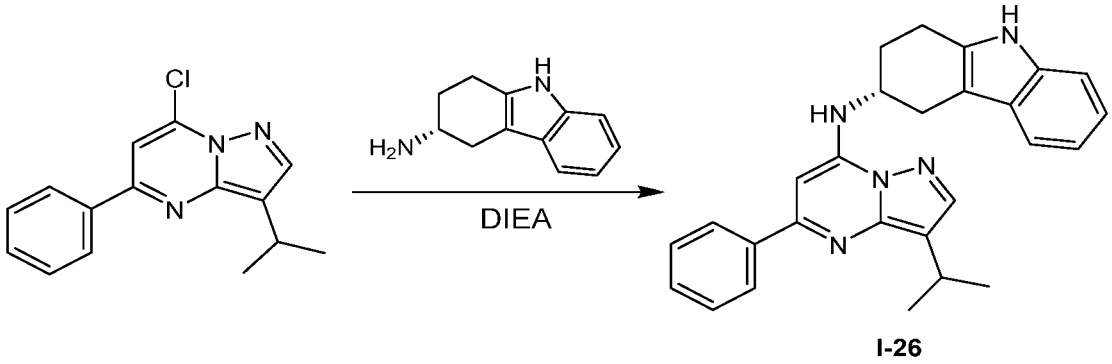
Ejemplo 25

Síntesis de I-26



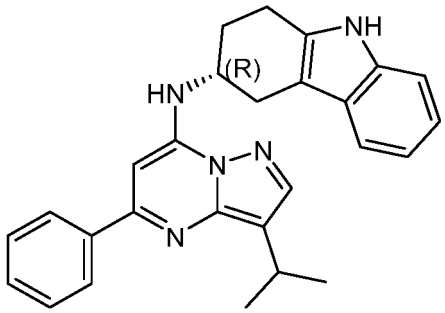
I-26

Esquema de reacción sintético:



I-26

Paso 1: **(3*R*)-*N*-(3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-26)**

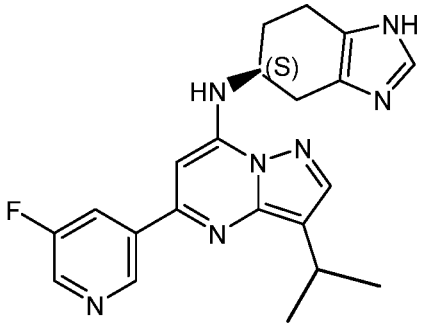


Una mezcla de 7-cloro-3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 218.15 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (44.69 mg, 239.96 µmol,

1.1 *eq*), DIEA (84.58 mg, 654.44 µmol, 113.99 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, luego la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min) seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-(3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (45.09 mg, 91.19 µmol, 41.8% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.16-2.90 (m, 3H), 2.53-2.07 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 422.2 $[M+H]^+$.

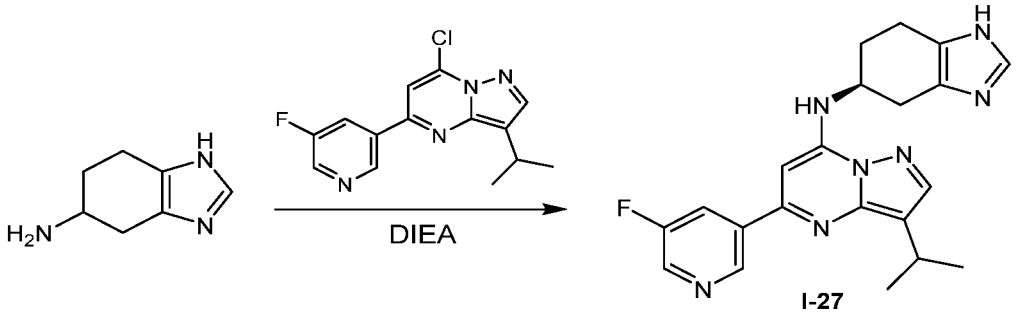
Ejemplo 26

Síntesis de I-27a

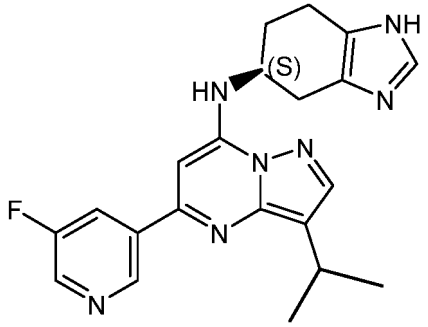


I-27a

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-bencimidazol-5-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-27)**

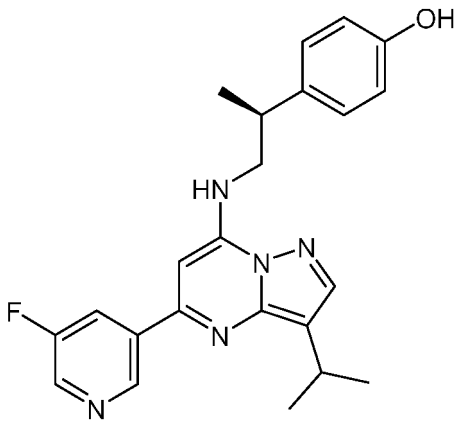


Una mezcla de 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-bencimidazol-5-amina (62 mg, 451.95 µmol, 1 *eq*), 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (145.99 mg, 451.95 µmol, 1 *eq*) y DIEA (175.24 mg, 1.36 mmol, 236.17 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se agitó a 90°C°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 20/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10). La fracción deseada se secó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se separó mediante SFC preparativa (columna: AD (250 mm*30 mm, 5um); fase móvil:

[0.1% $NH3H_2O$ IPA]; B%: 35%-35%, min) para dar el Pico 1 (Rt = 5.226) y pico 2 (Rt = 5.531). El pico 1 se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%- 50%, 10min). La fracción deseada se liofilizó para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(5S)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-bencimidazol-5-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (25.12 mg, 50.16 µmol, 11.1% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) (Rt = 5.226, $[\alpha^{25.5}{}_D$ = -18.573 (0.105 g/100 mL en MeOH, ee% = 97.4%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

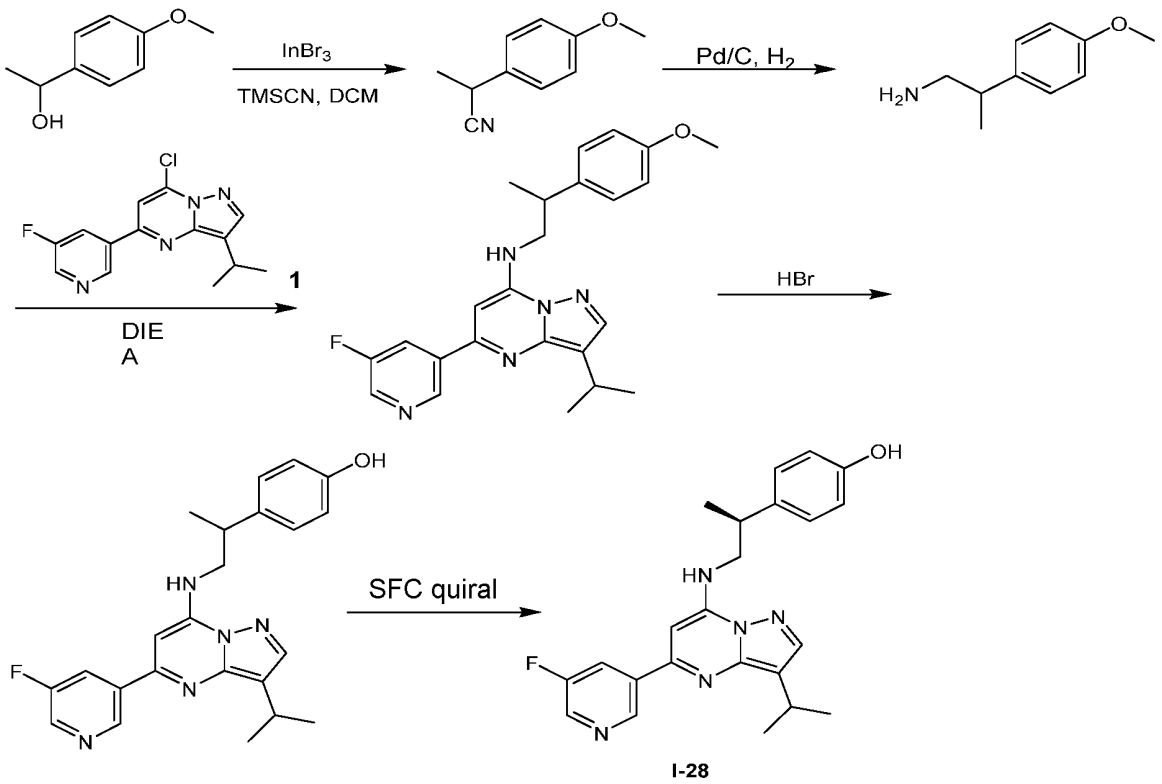
Ejemplo 27

Síntesis de I-28a

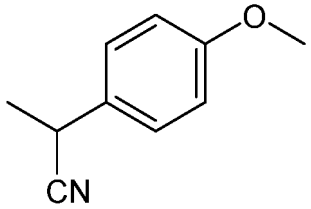


I-28a

Esquema de reacción sintético:



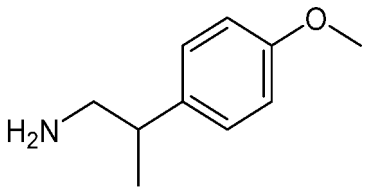
Paso 1: **2-(4-metoxifenil)propanonitrilo**



A una solución agitada de 1-(4-metoxifenil)etanol (2 g, 13.14 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió la solución de TMSCN (2.61 g, 26.28 mmol, 3.29 mL, 2 *eq*) y tribromoindigano (465.90 mg, 1.31 mmol, 0.1 *eq*) en DCM (10 mL) por goteo durante 30 min. Luego, la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 15 minutos. La TLC (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55) mostró que se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55) para dar 2-(4-metoxifenil)propanonitrilo (1 g, 5.58 mmol, 42.5% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.27 (s, 2H), 6.97-6.86 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

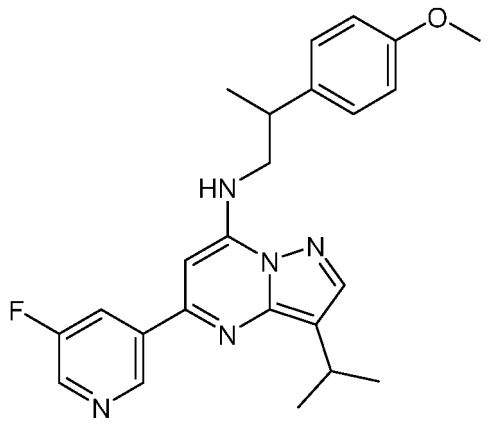
Paso 2: **2-(4-metoxifenil)propan-1-amina**



A una solución de 2-(4-metoxifenil)propanonitrilo (800 mg, 4.47 mmol, 1 *eq*) en MeOH (40 mL) se le añadió Raney-Ni (0.5 g). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces y la mezcla se agitó a 30°C durante 5 h en atmósfera de H_2. La TLC (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.10) mostró que el reactivo 1 estaba casi consumido y se detectó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 10/1 a 5/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.60) para dar 2-(4-metoxifenil)propan-1-amina (710 mg, 3.87 mmol, 86.6% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.88-2.69 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 166.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(4-**

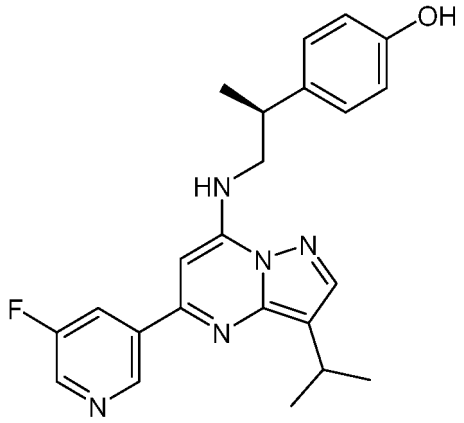
metoxifenil)propil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (250 mg, 773.93 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (300.07 mg, 2.32 mmol, 404.41 µL, 3.0 *eq*) y 2-(4-metoxifenil)propan-1-amina (200 mg, 1.09 mmol, 1.41 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75) para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(4-metoxifenil)propil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (300 mg, 715.15 µmol, 92.4% rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.38 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 420.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: **4-[(1*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-**

isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-metil-etil] fenol (I-28)

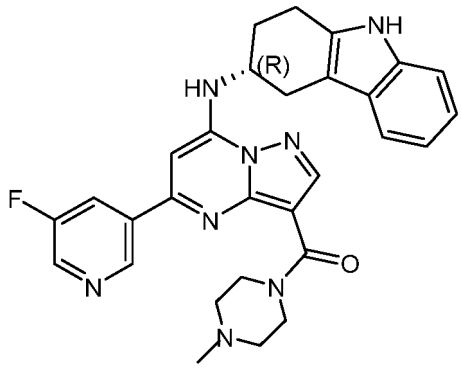


5-(5-Fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(4-metoxifenil)propil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (290.00 mg, 691.31 µmol, 1 *eq*) se añadió a HBr (25 mL, 60% en agua). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50). Los compuestos se separaron por SFC (condición: columna: OJ (250 mm x 30 mm, 5um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 25%-25%, min). La solución después de la separación se concentró para proporcionar los productos brutos que se purificaron por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 10 min), seguido de liofilización para producir 4-[(1*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-metil-etil]fenol (26.29 mg, 54.96 µmol, 7.9% de rendimiento, 100.0% de pureza,

sal 2HCl (Rt = 4.768 min, ee% = 100.0 y $[\alpha]^{25}_{D}$ = +81.522 (MeOH, c = 0.104 g/100 mL)) como un sólido amarillo.RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.81-8.79 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (td, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.62-6.56 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.19- 3.11 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (dd, *J* = 2.5, 6.9 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^{+}$.

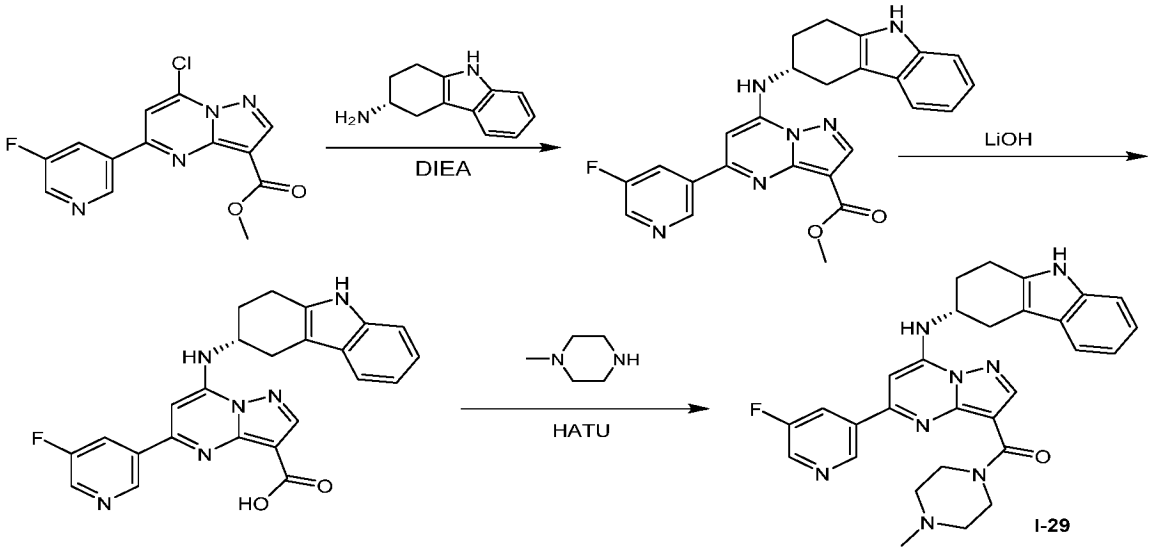
Ejemplo 28

Síntesis de I-29



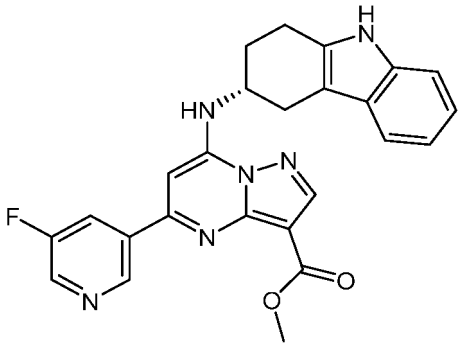
I-29

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-**

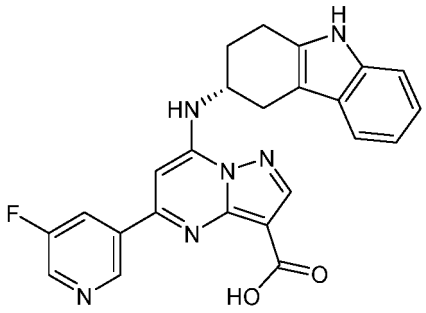
tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 929.31 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (20 mL) se le añadió DIEA (360.32 mg, 2.79 mmol, 485.61 µL, 3 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (190.39 mg, 1.02 mmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se le añadió agua (80 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6) para producir un producto de 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (270 mg, 561.92 µmol, 60.4% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37-8.25 (m, 1H), 7.95

(s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 4.5, 15.3 Hz, 1H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 457.2 $[M+H]^+$.

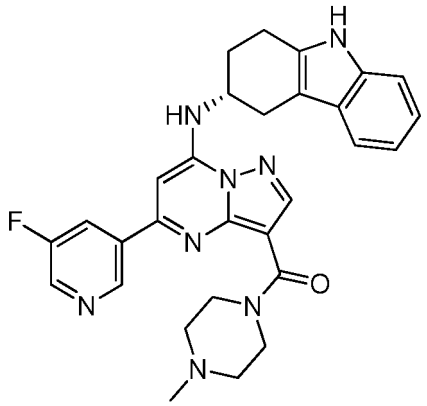
Paso 2: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo**



A una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (220 mg, 457.86 µmol, 1 *eq*) en H_2O (4 mL), MeOH (2 mL) y THF (2 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (275.60 mg, 6.57 mmol, 14.34 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h en atmósfera de N_2. El residuo se disolvió en agua (30 mL), se ajustó a pH a 6 con HCl 1 N, luego se extrajo con EtOAc (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se concentró a presión reducida para dar ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (150 mg, 315.29 µmol, 68.8% de

rendimiento, 93.0% de pureza)) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.59-8.50 (m, 2H), 8.49-8.40 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06-6.87 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 3.00- 2.83 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 443.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (I-29)**

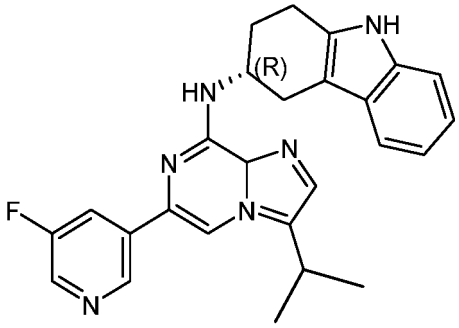


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1.5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 105.10 µmol, 1 *eq*) en DCM (5 mL) se le añadieron HATU (59.94 mg, 157.65 µmol, 1.5 *eq*) y TEA (21.27 mg, 210.20 µmol, 29.26 µL, 2 *eq*) y 1-metilpiperazina (15.79 mg, 157.65 µmol, 17.49 µL, 1.5 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se le añadió agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x

3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 10min) seguido de liofilización para obtener [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (24.27 mg, 36.20 µmol, 34.4% de rendimiento, 100% de pureza, 4HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 9.01-8.88 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.79-4.51 (m, 3H), 3.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 5H), 2.43-2.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 525.3 $[M+H]^+$.

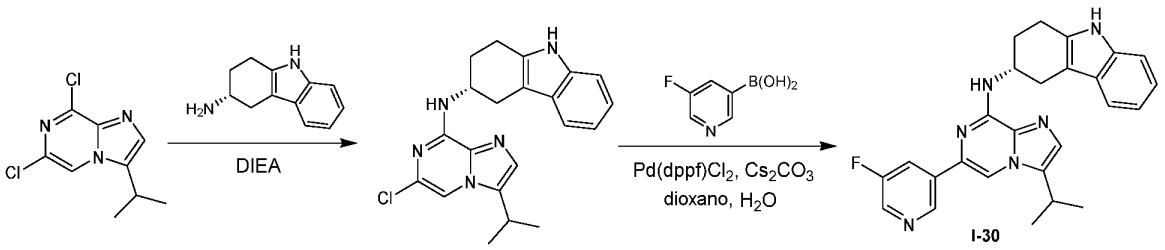
Ejemplo 29

Síntesis de I-30

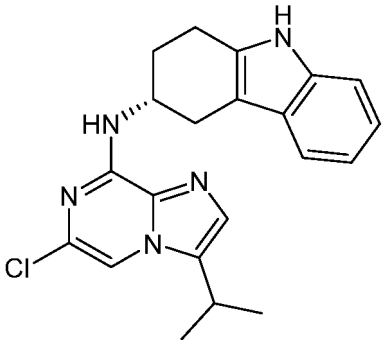


I-30

Esquema de reacción sintético:



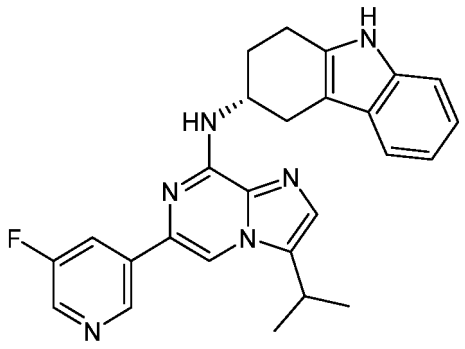
Paso 1: (3*R*)-*N*-(6-cloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina



A una solución de 6,8-dicloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazina (45 mg, 195.57 µmol, 1 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (38.25 mg, 205.35 5mol, 1.05 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (75.83 mg, 586.72 µmol, 102.20 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La LC-MS mostró que quedaba el 55% del material de partida y se detectó el 5% del compuesto deseado. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La LC-MS mostró que quedaba el 34% del material de partida y se detectó el 30% del compuesto deseado. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La LC-MS mostró que quedaba el 21% del material de partida y se detectó el 53% del compuesto deseado. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar

un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para dar el producto (3*R*)-*N*-(6-cloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (60 mg, 157.94 µmol, 80.8% de rendimiento, 100.0% de pureza) que se obtuvo como un aceite amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.29 (dd, *J* = 5.4, 16.0 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.81 (dd, *J* = 6.9, 15.1 Hz, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 380.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[6-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-30)**

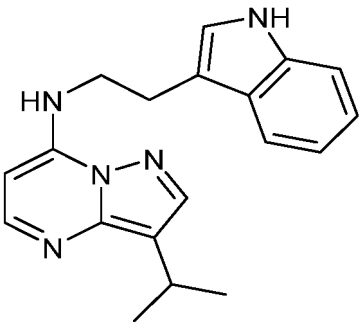


A una solución de (3*R*)-*N*-(6-cloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (60 mg, 157.94 µmol, 1 *eq*) y ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (44.51 mg, 315.89 µmol, 2.0 *eq*) en 1,4-dioxano

(2 mL) y H_2O (0.5 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (11.56 mg, 15.79 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (154.38 mg, 473.83 µmol, 3.0 *eq*). El tubo sellado se purgó con N_2 durante 3 min y se calentó a 110°C durante 0.5 h en microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa dos veces (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10min; columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% hidróxido de amoniaco v/v)-ACN]; B%: 50%-80%, 10 min), seguido de liofilización a rendimiento del compuesto (3*R*)-*N*-[6-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (26.85 mg, 60.59 µmol, 38.4% de rendimiento, 99.4% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (td, *J* = 2.2, 10.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (dd, *J* = 7.2, 15.1 Hz, 1H), 2.35 (dt, *J* = 2.5, 6.4 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.38 (dd, *J* = 2.3, 6.7 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

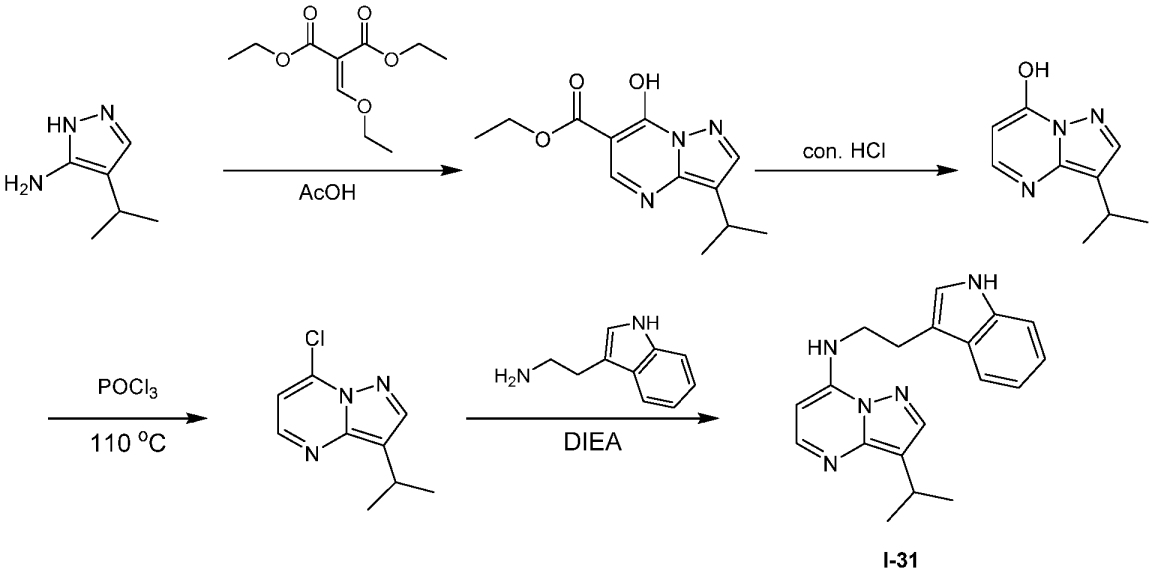
Ejemplo 30

Síntesis de I-31

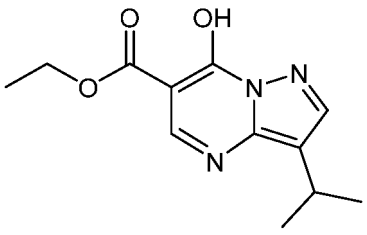


I-31

Esquema de reacción sintético:



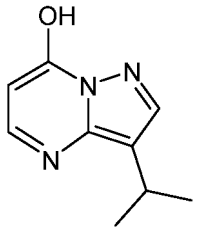
Paso 1: **7-hidroxi-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxilato de etilo**



Una mezcla de 2-(etoximetilen)propanodioato de

dietilo (621.89 mg, 2.88 mmol, 581.21 µL, 1 *eq*), 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (400 mg, 2.88 mmol, 1 *eq*) en AcOH (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se filtró. El sólido se lavó con etanol y éter de petróleo y se secó a presión reducida para dar 7-hidroxi-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxilato de etilo (700 mg, 2.65 mmol, 92.3% de rendimiento, 94.5 % de pureza) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 250.2 $[M+H]^+$.

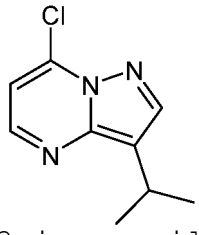
Paso 2: **3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



A una solución de 7-hidroxi-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxilato de etilo (300 mg, 1.20 mmol, 1 *eq*) en H_2O (3 mL) se le añadió ácido clorhídrico (6.12 g, 61.27 mmol, 6 mL, 36.5%, 50.90 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (200 mg, 902.92 µmol, 75.0% de rendimiento, 80.0% de pureza) como un sólido negro café que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12

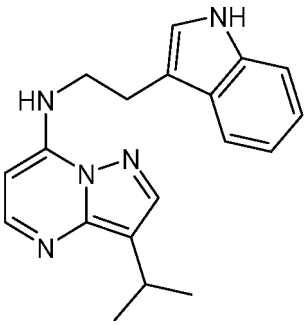
(s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 178.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (100 mg, 564.33 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (88.6 g, 577.83 mmol, 53.70 mL, 1023.93 *eq*) se agitó a 120°C por 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con hielo, luego se le añadió $NaHCO_3$ sólido a la solución anterior hasta pH a 8. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 511.12 mol, rendimiento del 90.6%) como un aceite café que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 196.1 $[M+H]^+$

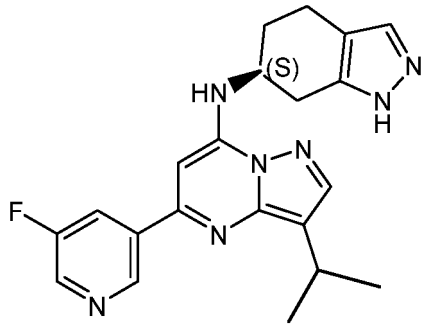
Paso 4: ***N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-31)**



Una mezcla de 7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (75.20 mg, 384.36 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (73.90 mg, 461.24 µ mol, 1.2 *eq*), DIEA (496.76 mg, 3.84 mmol, 669.49 µl, 10 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 55°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Syneri Max-RP C12 100*30 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 12 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (22.81 mg, 54.77 µmol, 14.3% de rendimiento, 94.2% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CD) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 320.0 $[M+H]^+$.

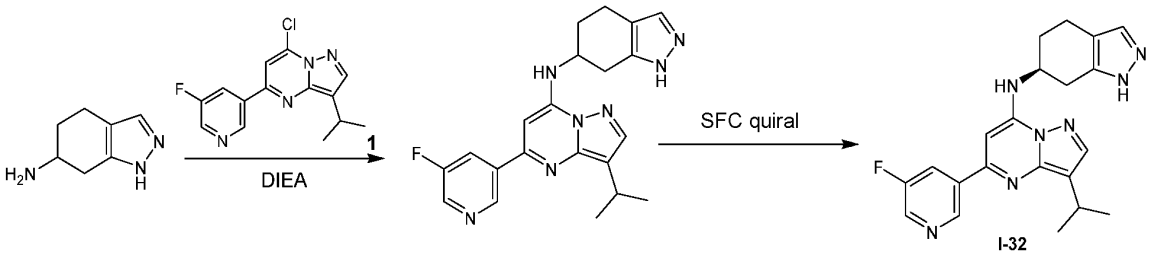
Ejemplo 31

Síntesis de I-32a

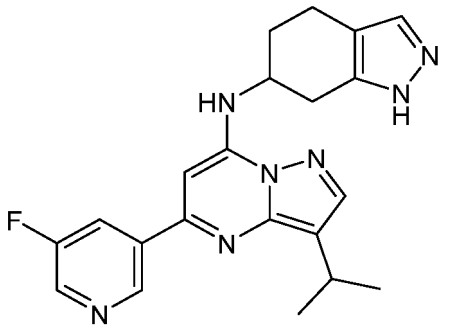


I-32a

Esquema de reacción sintético:



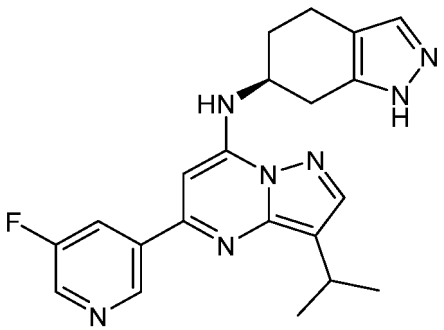
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina**



Una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-amina (40 mg, 291.58 µmol, 1 *eq*), 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3- isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (84.77 mg, 291.58 µmol, 1 *eq*), DIEA (376.85 mg, 2.92 mmol, 507.89 µL, 10

eq) en *i*-PrOH (4 mL) se agitó a 120°C°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAC = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5) para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(4.5.6.7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (90 mg, 218.42 µmol, 74.9% de rendimiento, 95.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.16 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (td, *J* = 2.2, 9.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.31-1.97 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 492.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(6*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-32)**

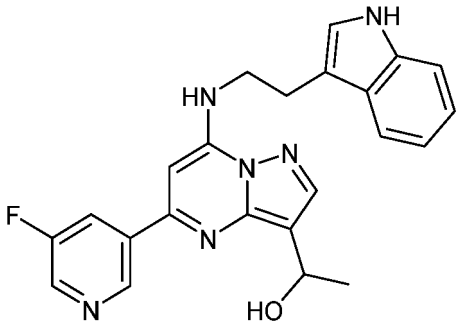


5-(5-Fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (130 mg, 327.45 µmol, 1 *eq*) se separó por SFC (columna: OD (250 mm*30 mm, 5um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 45%-45%,

min) para dar pico 1 (t_R = 1.465 min) y pico 2 (t_R = 1.687 min). La mezcla de reacción (pico 1) se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(6*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (39.42 mg, 76.66 µmol, 23.4% de rendimiento, 97.4% de pureza, 3HCl) (EE = 99.3%, t_R = 1.465 min), $[\alpha]^{26}_D$ = -27.146, C = 0.106 g/100 mL, MeOH) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.50 (dd, *J* = 5.3, 16.5 Hz, 1H), 3.39 (m *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 4.4, 7.9 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

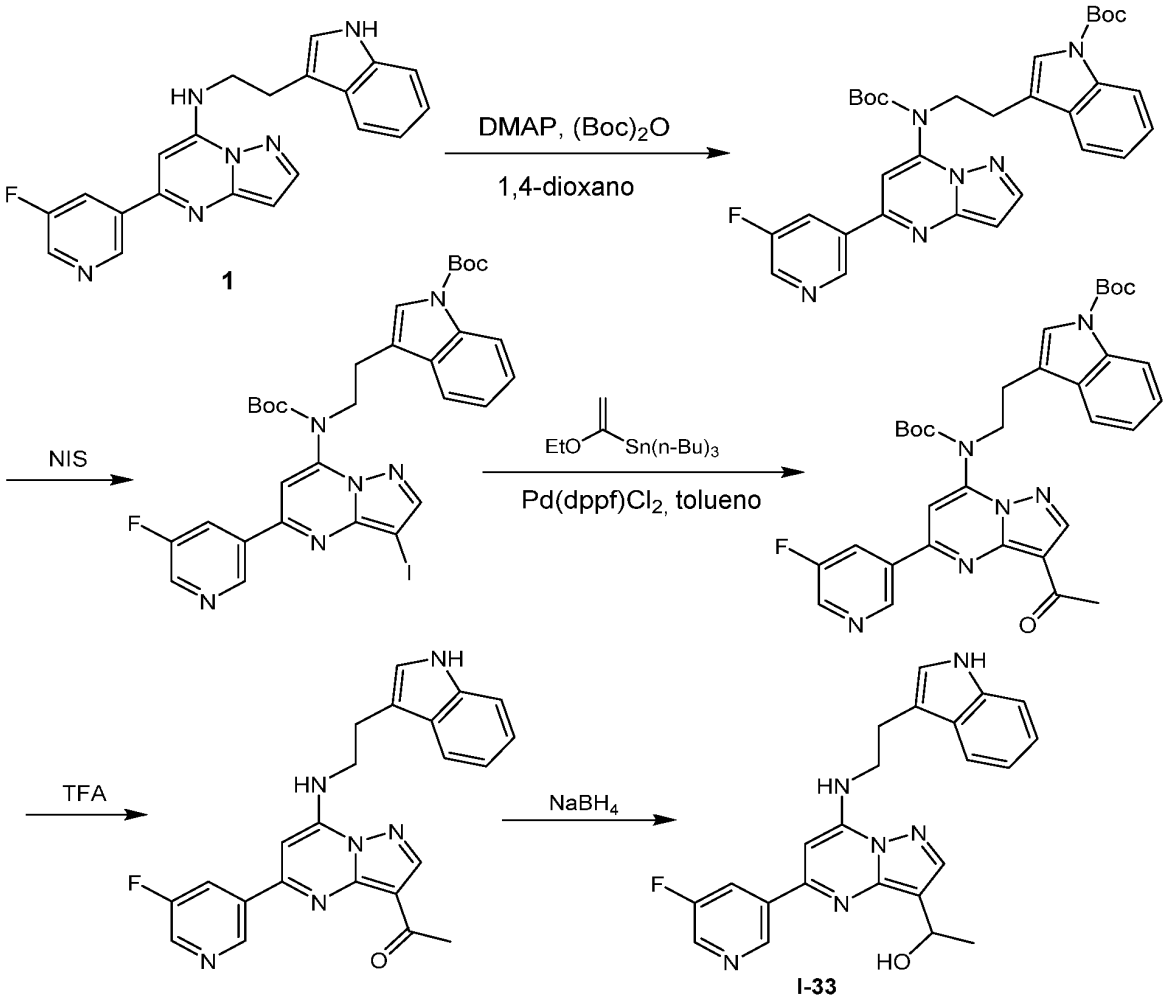
Ejemplo 32

Síntesis de I-33

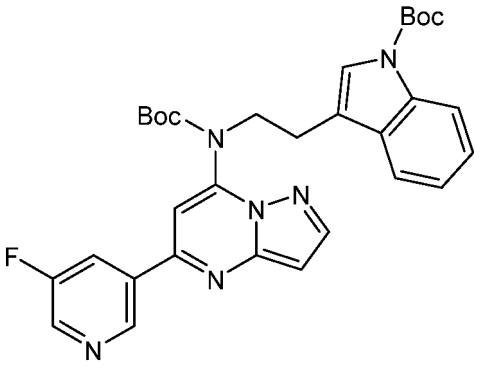


I-33

Esquema de reacción sintético:



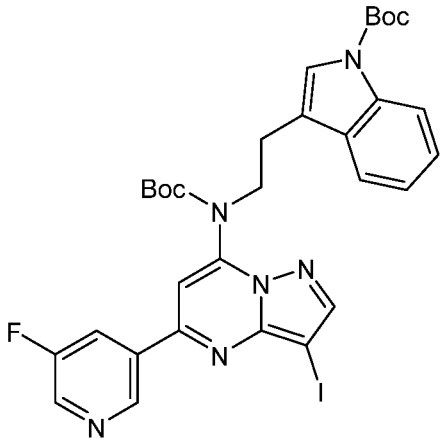
Paso 1: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-

indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (650 mg, 1.75 mmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió DMAP (639.72 mg, 5.24 mmol, 3 *eq*) y $(Boc)_2O$ (1.14 g, 5.24 mmol, 1.20 mL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75) para dar compuesto de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (575 mg, 985.06 µmol, 56.4% de rendimiento, 98.1% de pureza) que se obtuvo como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.74 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 9 HORAS); ES-LCMS *m/z* 573.3 $[M+H]^+$.

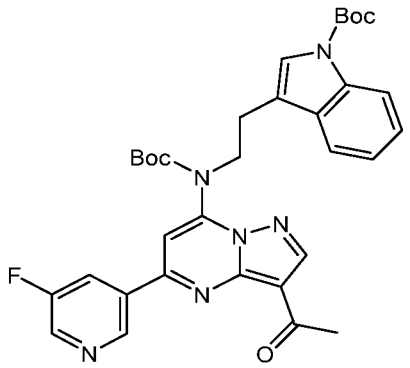
Paso 2: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



Una mezcla de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 428.29 µmol, 1 *eq*) y NIS (192.72 mg, 856.58 µmol, 2 *eq*) en DCM (10 mL) y MeCN (10 mL) se agitó a 25°C durante 12 h. La TLC (PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.40) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 20/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.40). La fracción deseada se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-

il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 400.84 µmol, rendimiento 93.6%, pureza 100.0%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 699.2 $[M+H]^+$.

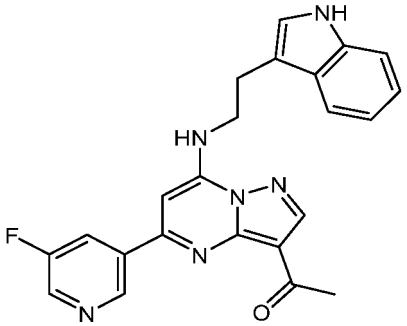
Paso 3: **3-[2-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



Una mezcla de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 214.74 µmol, 1 *eq*), tributil(1-etoxivinil)estanano (310.21 mg, 858.95 µmol, 289.92 µL, 4 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (31.43 mg, 42.95 µmol, 0.2 *eq*) en tolueno (2 mL) se burbujeó con N_2 durante 2 minutos y luego se selló. La mezcla de reacción se irradió bajo microondas (1 bar) a 100°C durante 2 h. A la mezcla se le añadió KF acuoso (10 mL, 1 g/10 mL). La mezcla se agitó a

25°C durante 30 minutos y luego se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.20). La fracción deseada se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar 3-[2-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 124.17 mol, rendimiento del 57.8%, pureza del 95.4%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 615.3 $[M+H]^+$.

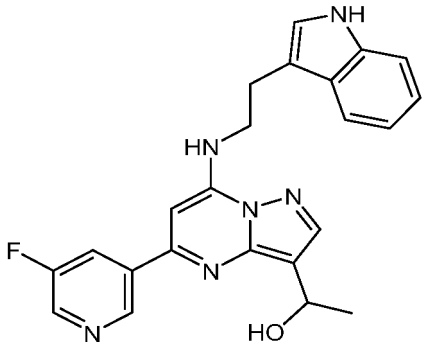
Paso 4: **1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona**



Una mezcla de 3-[2-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-

amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 124.17 mol, 1 *eq*) y TFA (4.62 g, 40.52 mmol, 3 mL, 326.32 *eq*) en DCM (9 mL) se agitó a 25°C durante 30 min. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30°C hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua (10 mL), se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (50 mg, 101.34 µmol, 81.6% de rendimiento, 84.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 415.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanol (I-33)**

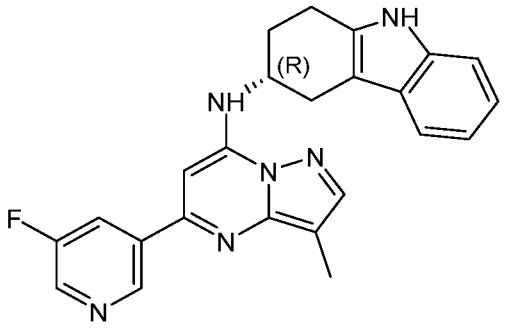


A una solución de 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (50 mg, 101.34 µmol, 1 *eq*) en MeOH (5 mL) se le añadió NaBH4 (38.34 mg, 1.01 mmol, 10 *eq*) y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-ACN]; B%: 36%-66%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para dar 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanol (3.29 mg, 7.90 µmol, 7.8% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H),

7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

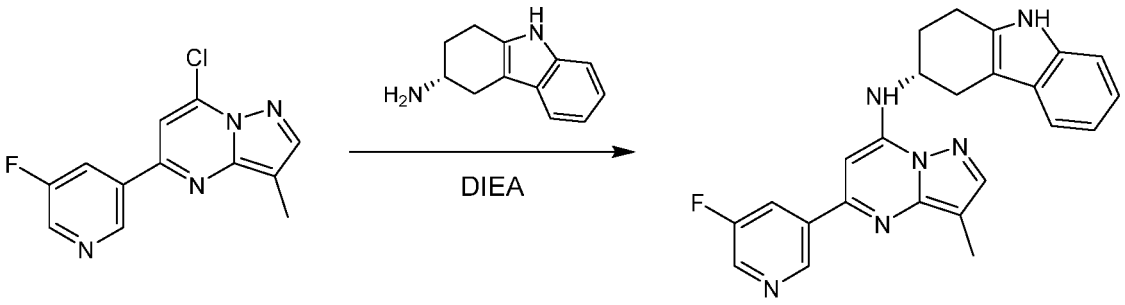
Ejemplo 33

Síntesis de I-34



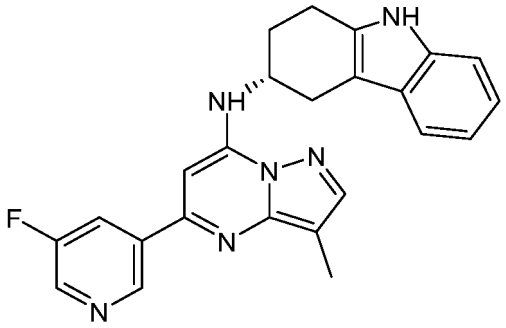
I-34

Esquema de reacción sintético:



I-34

Paso 1: **(3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-34)**

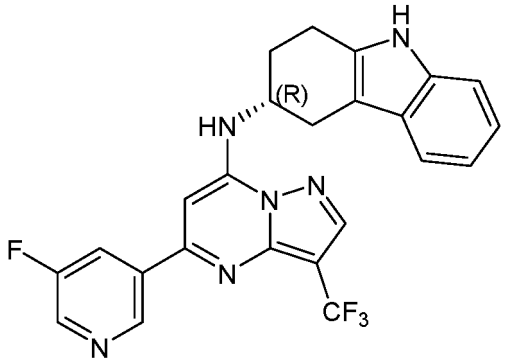


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 171.13 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (31.87 mg, 171.13 µmol, 1 *eq*) y DIEA (22.12 mg, 171.13 µmol, 29.81 µL, 1 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Syneri Max-RP C12 100*30 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-70%, 12min). La fracción deseada se liofilizó para dar (3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (29.03 mg, 55.63 µmol, 32.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 1H),

3.14-2.95 (m, 2H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (br s, 2H); ES-LCMS *m/z* 413.2 $[M+H]^+$.

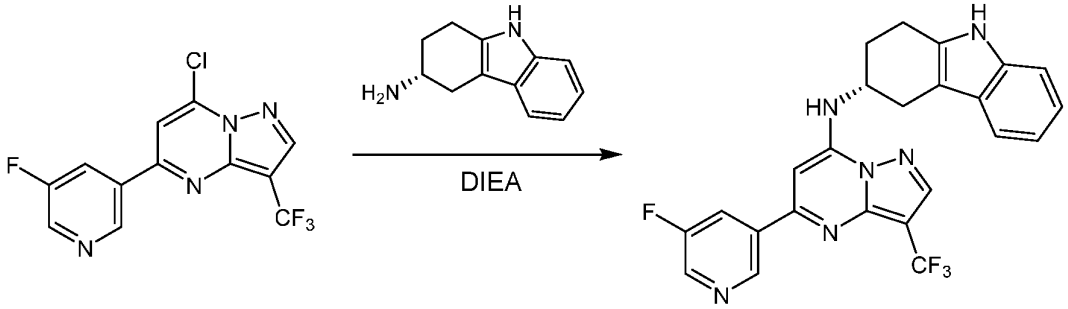
Ejemplo 34

Síntesis de I-35



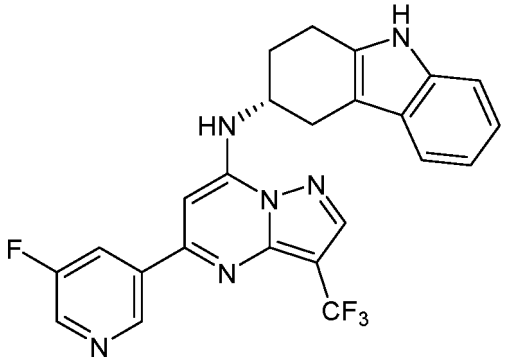
I-35

Esquema de reacción sintético:



I-35

Paso 1: **(3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-35)**

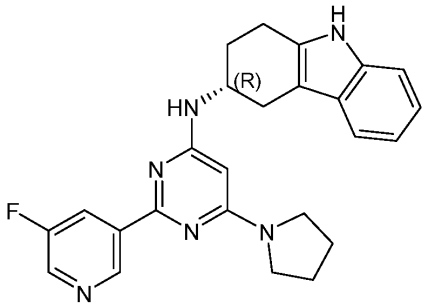


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-

(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (35 mg, 102.58 µmol, 1 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (21.02 mg, 112.83 µmol, 1.1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (39.77 mg, 307.73 µmol, 53.60 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%- 90%, 10 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (28.79 mg, 49.45 µmol, 48.2% de rendimiento, 98.9% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.87-8.79 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 467.2 $[M+H]^+$.

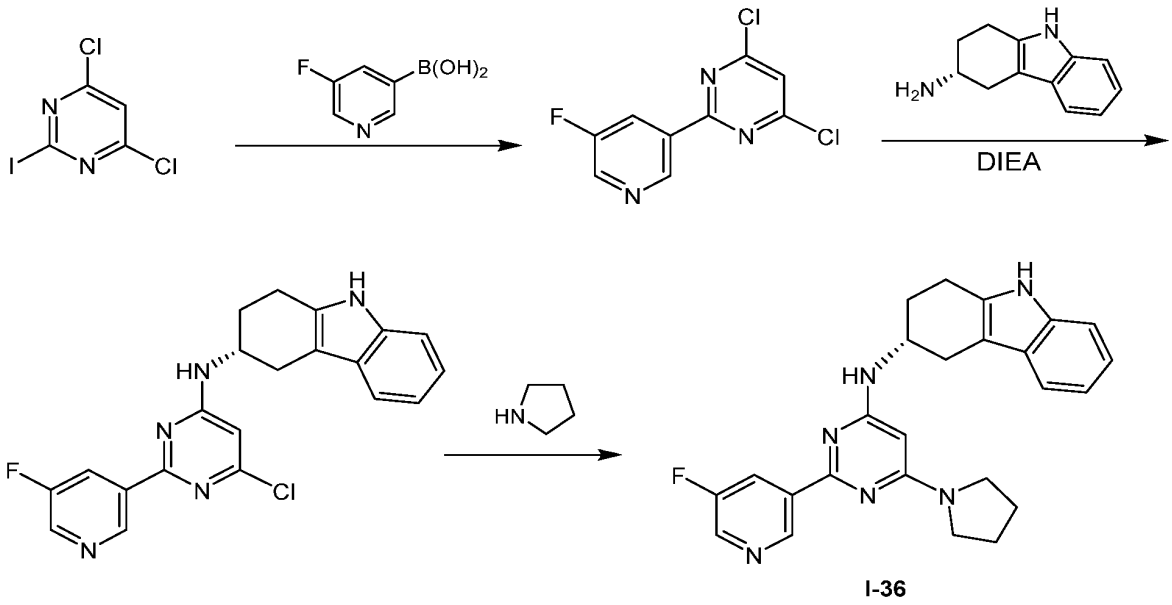
Ejemplo 35

Síntesis de I-36

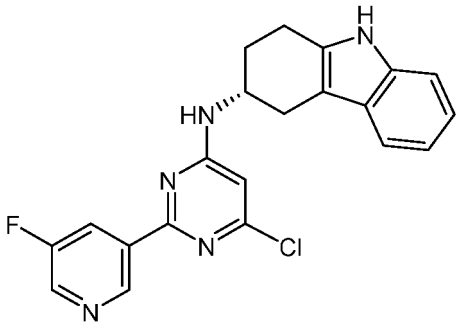


I-36

Esquema de reacción sintético:



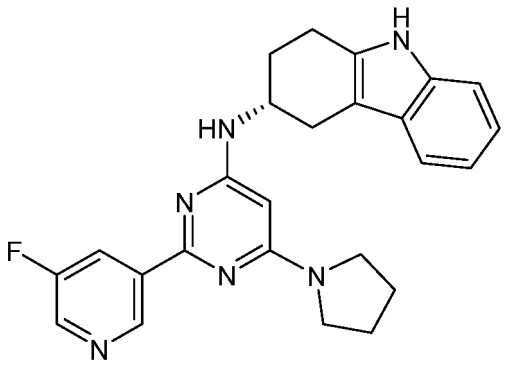
Paso 1: **(3*R*)-*N*-[6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina (100 mg, 389.26 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (79.75 mg, 428.19 µmol, 1.1 *eq*), DIEA (150.93 mg, 1.17 mmol, 203.41 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 55°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo

que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAC = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4) para producir (3*R*)-*N*-[6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (130 mg, 320.18 µmol, 82.3% de rendimiento, 97.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.25 (dd, *J* = 5.0, 15.5 Hz, 1H), 3.04-2.74 (m, 4H), 2.23 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 394.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro- 1*H*-carbazol-3-amina (I-36)**

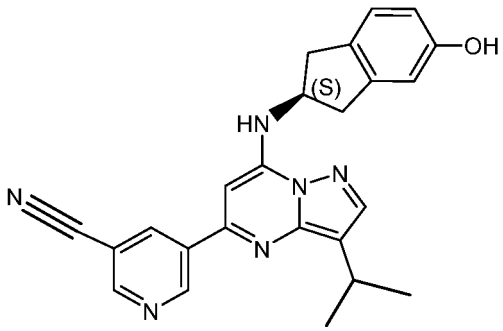


(3*R*)-*N*-[6-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (60 mg, 147.77 µmol, 1 *eq*) y pirrolidina (727.50 mg, 10.23 mmol, 853.87 µL, 69.22 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en *i*-PrOH (2 mL). El tubo sellado se calentó a 135°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60 %, 12 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (42.07 mg, 78.06 µmol, 52.8% de rendimiento, 99.8% de pureza, 3HCl) como un sólido café. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.83 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67-8.48 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.10 (dd, *J* = 4.6, 15.0 Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.98 (s, 4H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

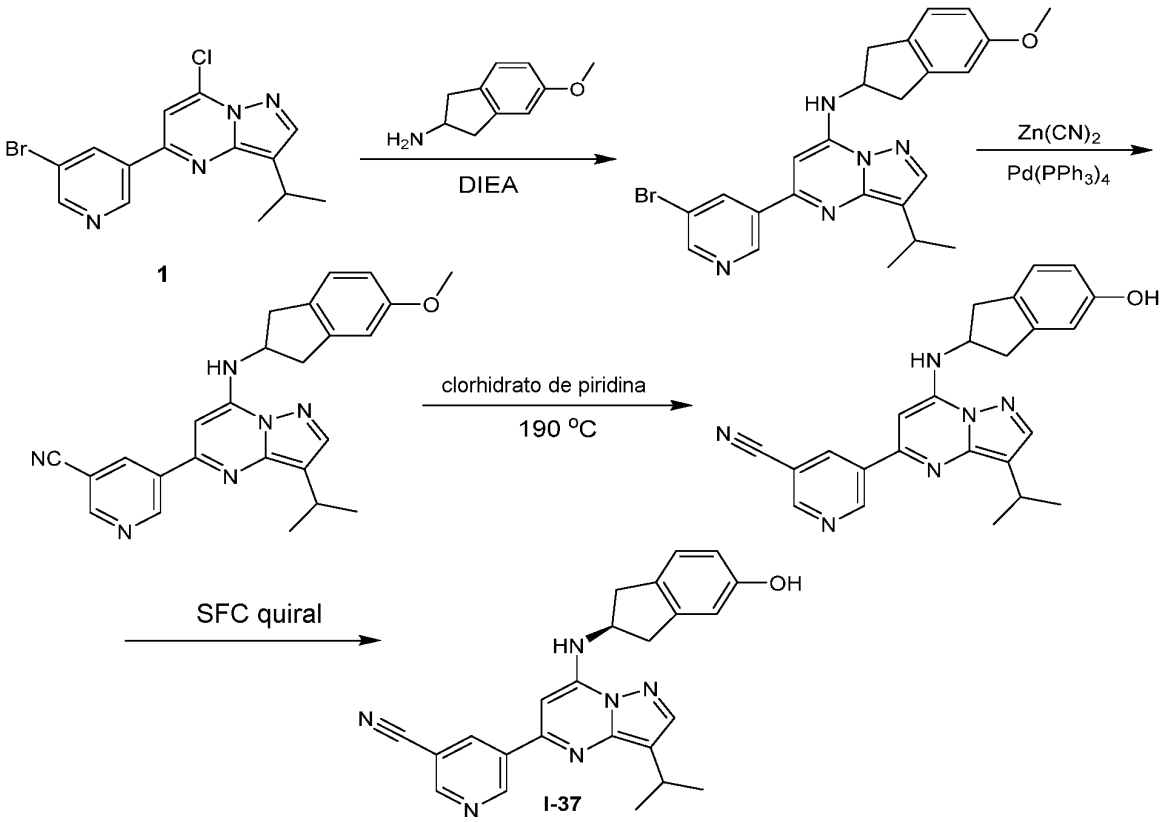
Ejemplo 36

Síntesis de I-37a

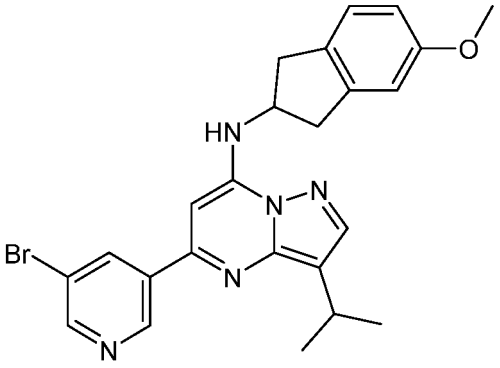


I-37a

Esquema de reacción sintético:



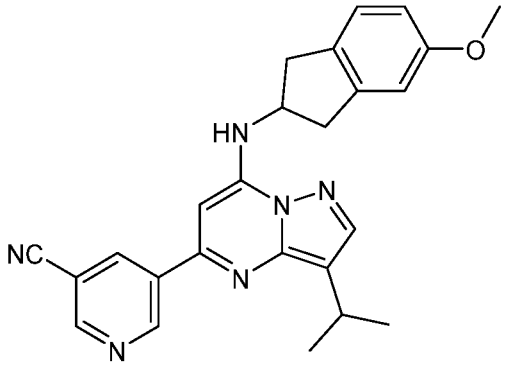
Paso 1: **5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100.00 mg, 264.48 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió 5-metoxiindan-2-amina (52.81 mg, 264.48 µmol, 1 *eq*, HCl) y DIEA (341.82 mg, 2.64 mmol, 460.67 µL, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.31) para producir 5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (120 mg, 250.84 µmol, 94.8% rendimiento, 100% de pureza) como aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 478.1, 480.1 $[M+H]^+$.

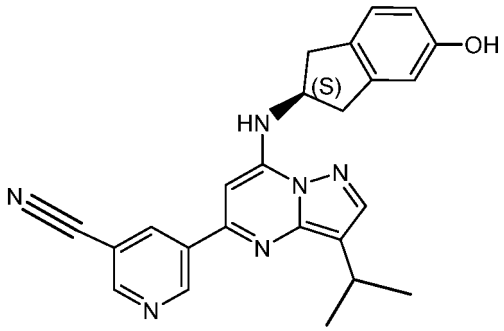
Paso 2: **5-[3-isopropil-7-[(5-metoxiindan-2-il)amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo**



A una solución de 5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (120.0 mg, 250.84 µ mol, 1 *eq*) en DMF (6 mL) se le añadió $Zn(CN)_2$ (117.83 mg, 1.00 mmol, 4 *eq*) y $Pd(PPh_3)_4$ (57.97 mg, 50.17 µmol, 0.2 *eq*) bajo N_2. se agitó a 85°C durante 32 h. La mezcla de

reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55) para producir 5-[3-isopropil-7-[(5-metoxiindan-2-il)amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (80 mg, 188.46 µmol, 75.1% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-[7-[[(2S)-5-Hydroxyindan-2-il]amino]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (I-37)**



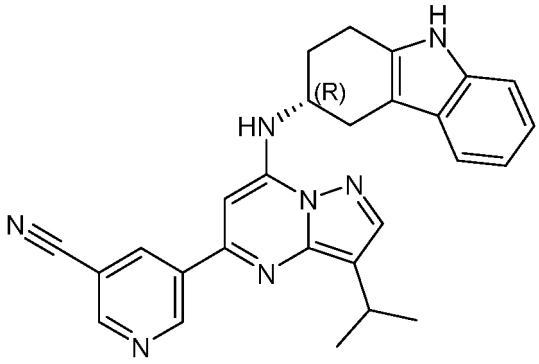
Una mezcla de 5-[3-isopropil-7-[(5-metoxiindan-2-

il)amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (35.00 mg, 74.21 µmol, 1 *eq*) y piridina; clorhidrato (428.76 mg, 3.71 mmol, 50 *eq*) se agitó a 190°C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. (20 mL) lentamente, luego se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.53) para producir 5-[7-[(5-hidroxiindan-2-il)amino]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (15 mg, 34.20 µmol, 46.0% de rendimiento, 93.6% de pureza) como un sólido amarillo (Nota: Tatol 80 mg de objetivo de dos lotes se usó para la separación de SFC). El racemato se separó por SFC quiral (AD (250 mm x 30 mm, 10 m); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 55%-55%, min; pico 1 (Rt = 1.817) y pico 2 (Rt = 2.477)). La solución después de la separación se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 10 min) seguido de liofilización para producir 5-[7-[[(2S)-5-hidroxiindan-2-il]amino]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (19.05 mg, 39.41 µmol, 22.7% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl) (EE = 100%, Rt = 1.817 min, $[\alpha]^{26}_D$ = 3.608 (c = 1.03 mg/mL, MeOH)) como Un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400

MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 411.2 $[M+H]^+$.

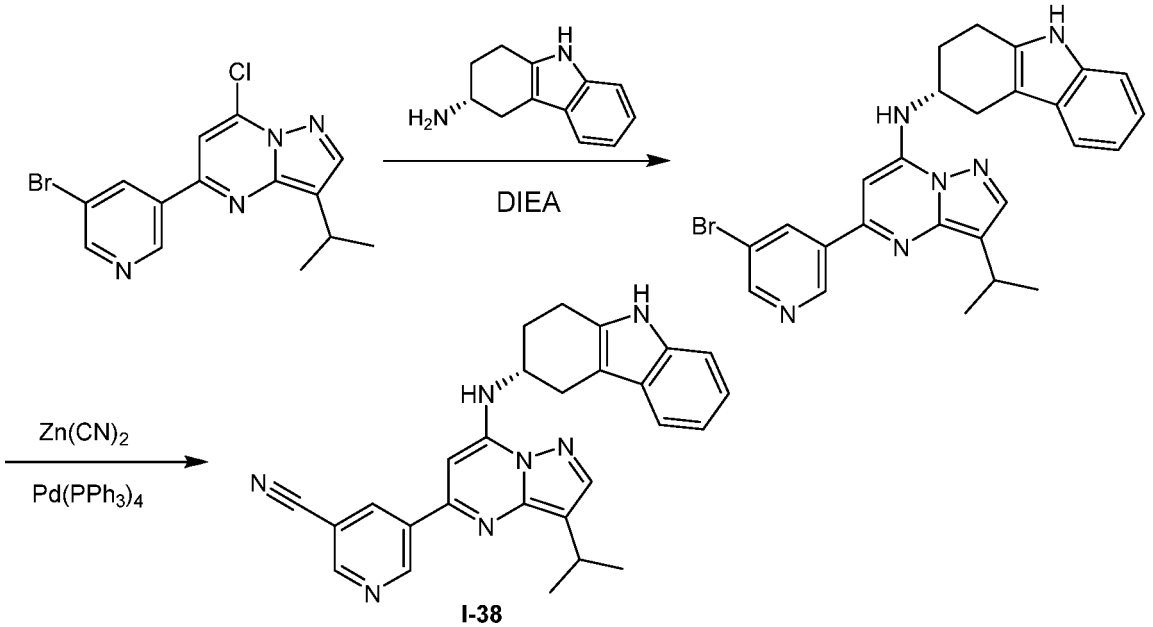
Ejemplo 37

Síntesis de I-38



I-38

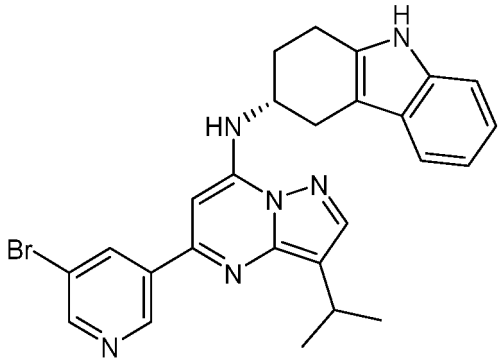
Esquema de reacción sintético:



I-38

Paso 1: **(3*R*)-*N*-[5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-**

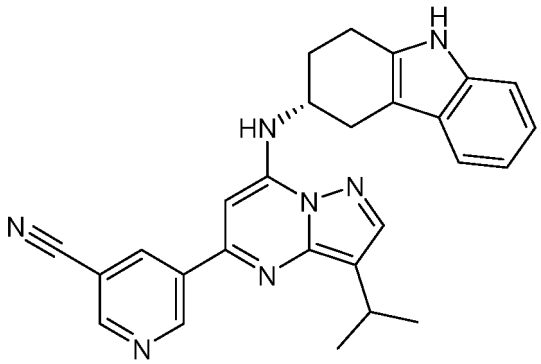
pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina



Una mezcla de 5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (150 mg, 396.73 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (77.59 mg, 416.56 µmol, 1.05 *eq*) y DIEA (153.82 mg, 1.19 mmol, 207.31 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) fue desgasificada y purgada con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34) para dar (3*R*)-*N*-[5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (150 mg, 296.16 µmol, 74.6% de rendimiento, 99.0% de pureza) como un sólido verde. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.58 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 3H),

2.44-2.23 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 501.1, 503.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5-[3-isopropil-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (I-38)**

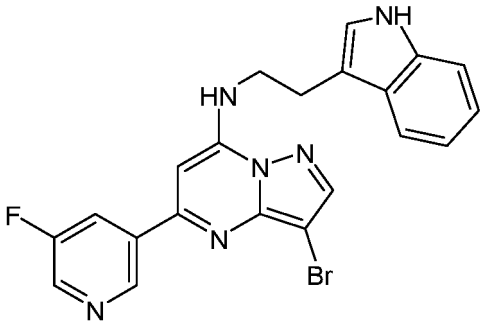


Una mezcla de (3*R*)-*N*-[5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (80 mg, 157.95 µmol, 1 *eq*), $Pd(PPh_3)_4$ (73.01 mg, 63.18 µmol, 0.4 *eq*) y Zn (CN) 2 (74.19 mg, 631.81 µmol, 4 *eq*) en DMF (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 85°C durante 19 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se le añadió agua (80 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta el residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-ACN]; B%: 70%-100%, 10 min) para producir producto de 5-[3-isopropil-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (11.7 mg, 26.14 µmol, 16.6% de

rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08-9.01 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 448.2 $[M+H]^+$.

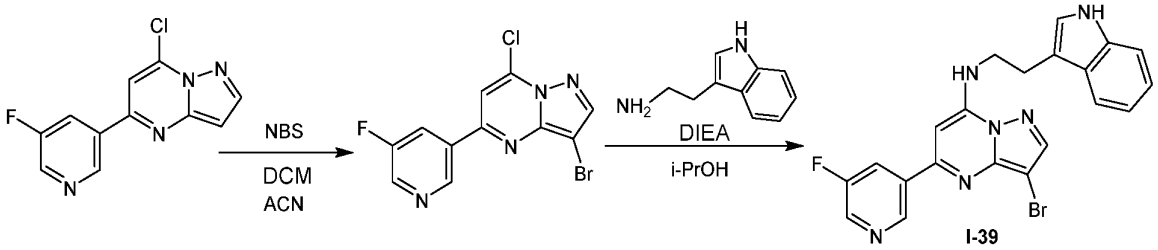
Ejemplo 38

Síntesis de I-39

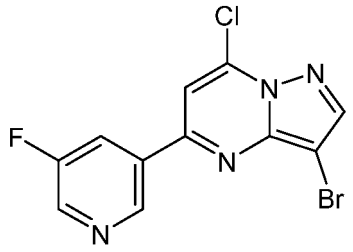


I-39

Esquema de reacción sintético:

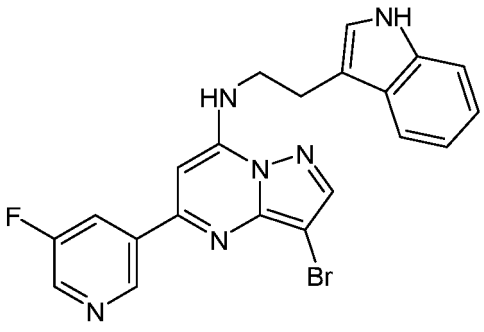


Paso 1: **3-bromo-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 168.39 µmol, 1 *eq*) en DCM (2 mL) y ACN (4 mL) se le añadió NBS (32.97 mg, 185.23 µmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (55.16 mg, 168.41 µmol, rendimiento del 100.0%, 100% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.43-8.19 (m, 2H), 7.51 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 327.0, 329.0 $[M+H]^+$.

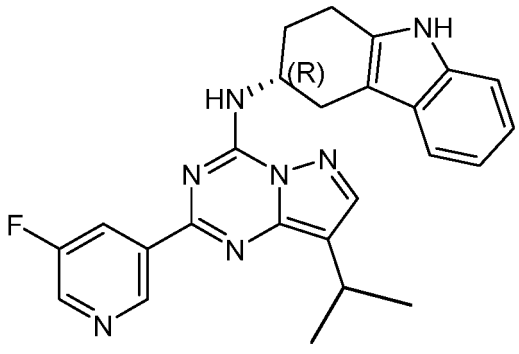
Paso 2: **3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7- amina (I-39)**



A una solución de 3-bromo-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (55.16 mg, 168.41 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (4 mL) se le añadió DIEA (65.30 mg, 505.22 µmol, 88.00 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (53.96 mg, 336.81 µmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150x25x5µ; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 12 min) seguido de liofilización para producir 3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (65 mg, 115.93 µmol, 68.8% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 451.1, 453.1 $[M+H]^+$.

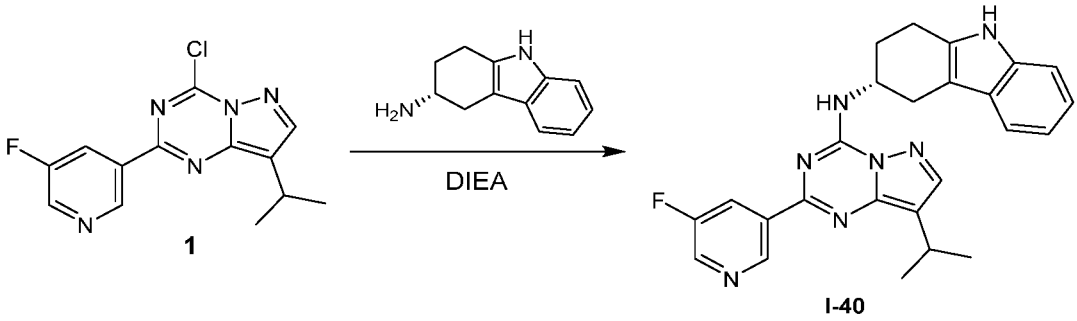
Ejemplo 39

Síntesis de I-40

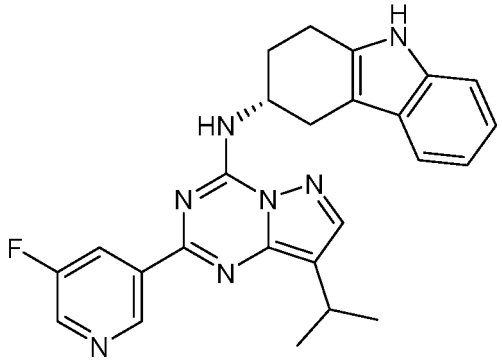


I-40

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-40)**

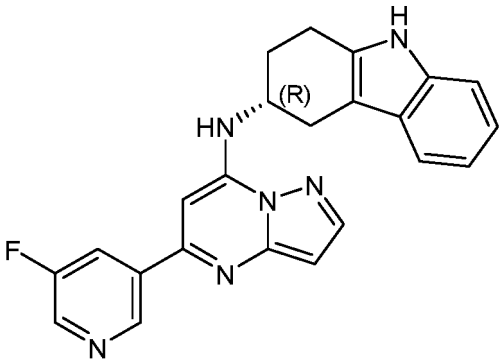


Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (60.00 mg, 205.68 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (42.14 mg, 226.25 µmol, 1.1 *eq*), DIEA (79.75 mg, 617.05 µmol, 107.48 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 55°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-100 %, 10 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-

8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (42.07 mg, 75.45 µmol, 36.7% de rendimiento, 98.8% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12-7.92 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.18-2.79 (m, 3H), 2.44-2.21 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 442.2 $[M+H]^+$.

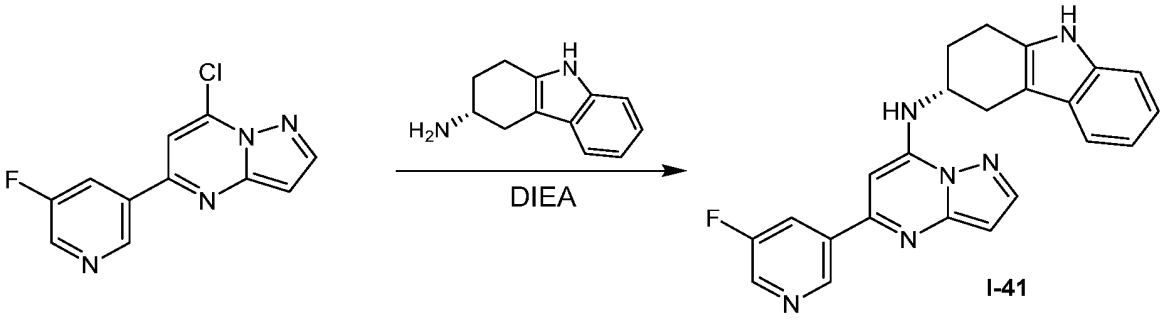
Ejemplo 40

Síntesis de I-41



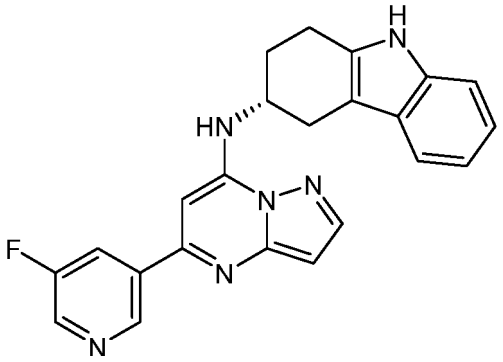
I-41

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-**

a]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H -carbazol-3-amina (I-41)

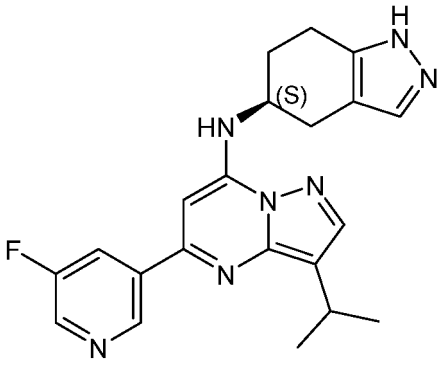


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 166.91 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (64.71 mg, 500.72 µmol, 87.21 µL, 3.0 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (37.30 mg, 200.29 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 38%-68%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir (3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (61.30 mg, 120.71 µmol, 72.3% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3 sal de HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H); ES-

LCMS *m/z* 339.2 $[M+H]^+$.

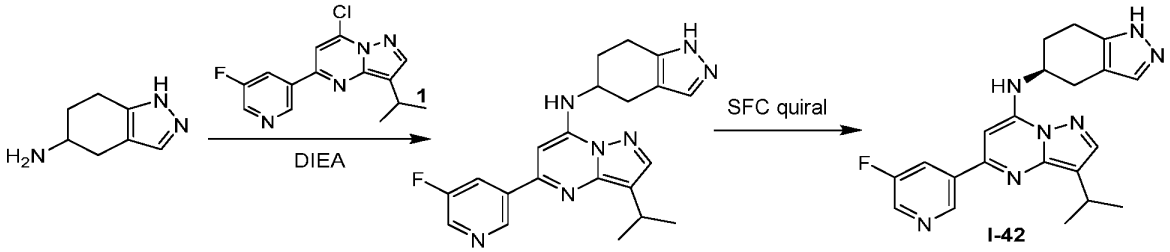
Ejemplo 41

Síntesis de I-42a

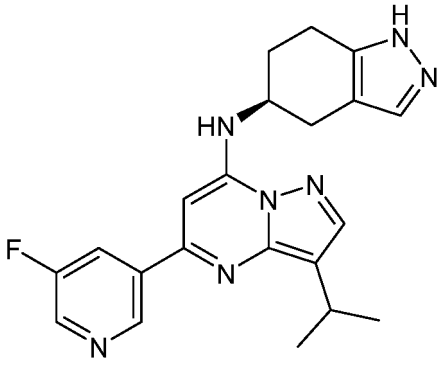


I-42a

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-42)**

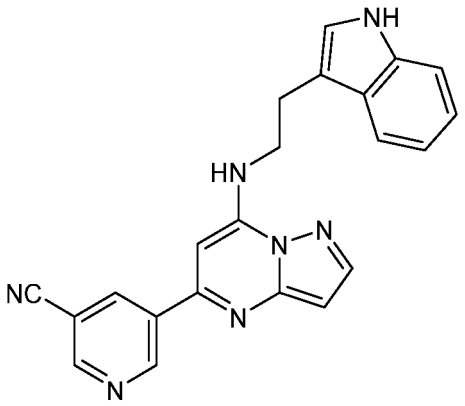


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 206.38 µmol, 1 *eq*)

en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (266.73 mg, 2.06 mmol, 359.47 µL, 10 *eq*) y 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-amina (43.36 mg, 206.38 µmol, 1 *eq*, 2HCl). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.16) para producir un producto. El producto se separó por SFC quiral (AD (250 mm x 30 mm, 5µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 35%-35%, min; pico 1 (R_t = 5.512) y pico 2 (R_t = 6.038)). La solución después de la separación se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min) seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (29.07 mg, 58.0 mol, 24.1% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) (EE = 94.6%, R_t = 5.512 min, $[\alpha]^{26}_D$ = -18.785 (c 1.05 mg/mL, MeOH)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (td, *J* = 2.2, 9.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 5.2, 15.3 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 9.6, 15.3 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

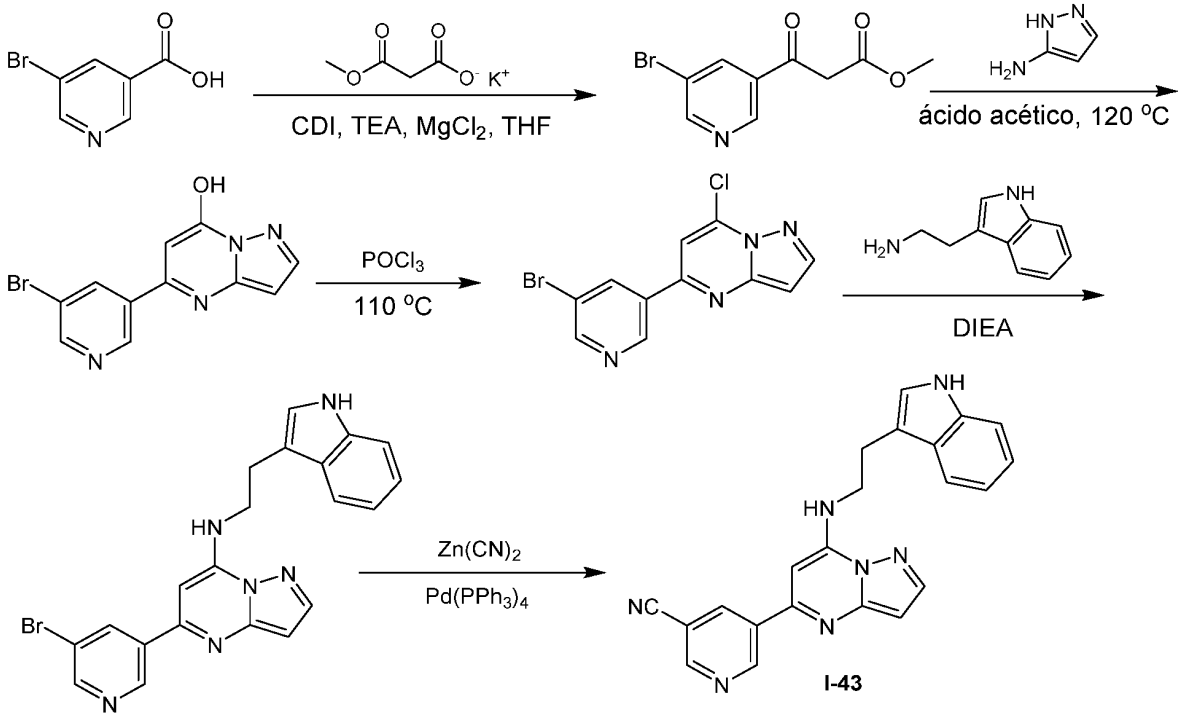
Ejemplo 42

Síntesis de I-43

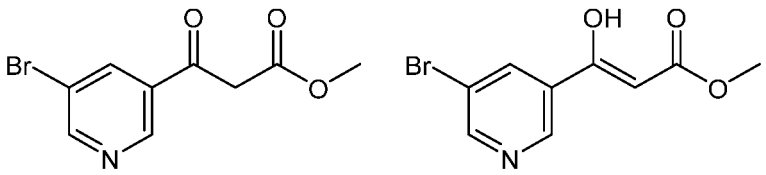


I-43

Esquema de reacción sintético:



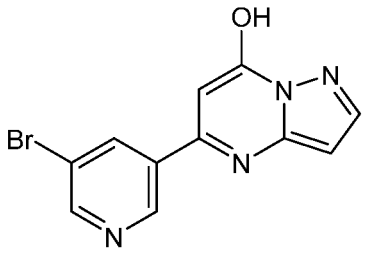
Paso 1: **3-(5-bromo-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo y (*Z*)-3-(5-bromo-3-piridil)-3-hidroxi-prop-2-enoato de metilo**



A una mezcla de ácido 5-bromopiridin-3-carboxílico (5 g, 24.75 mmol, 1 *eq*) y TEA (2.50 g, 24.75 mmol, 3.45 mL, 1 *eq*) en THF (100 mL) se le añadió CDI (6.02 g, 37.13 mmol, 1.5 *eq*) en una porción a 30°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h. potasio; se le añadió 3-metoxi-3-oxo-propanoato (7.73 g, 49.50 mmol, 2 *eq*) y $MgCl_2$ (4.71 g, 49.50 mmol, 2 *eq*) y la mezcla se agitó a 30°C durante 16 h. La mezcla se ajustó a pH 5-6 con HCl 3 N, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.47) para dar 3-(5-bromo-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (1.85 g, 6.45 mmol, 26.1% de rendimiento, 90.0% de pureza) y metilo (Z)-3-(5 -bromo-3-piridil)-3-hidroxi-prop-2-enoato (1.85 g, 6.45 mmol, 26.1% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.46 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90-8.87 (m, 2H),

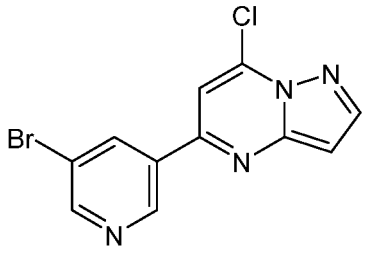
8.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.21 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 258.0, 260.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5-(5-bromo-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



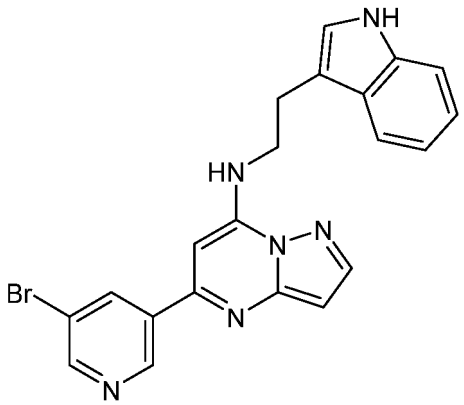
Una mezcla de 3-(5-bromo-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (1.11 g, 3.87 mmol, 1 *eq*) y 1*H*-pirazol-5-amina (386.37 mg, 4.65 mmol, 1.2 *eq*) en Se agitó AcOH (5 mL) a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-(5-bromo-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (1 g, 3.44 mmol, rendimiento del 88.7%, pureza bruta) como sólido amarillo RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 10.31 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.25-6.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 293.0, 295.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 5-(5-bromo-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (1 g, 3.44 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (8 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.65) para producir 5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0.8997 g, 2.91 mmol, 84.6% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 309.0, 311.0 $[M+H]^+$.

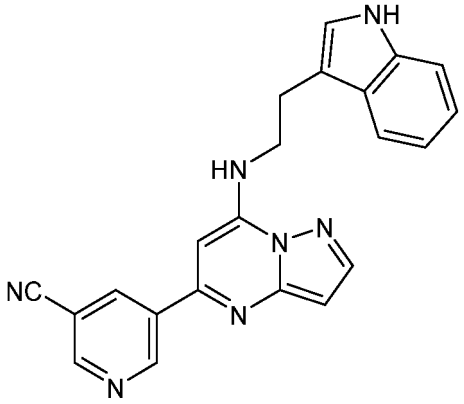
Paso 4: **5-(5-Bromo-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una mezcla de 5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (500 mg, 1.62 mmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-ilo) se le añadió etanamina (388.18 mg, 2.42 mmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (20 mL) DIEA (626.28 mg, 4.85 mmol, 844.04 L, 3 *eq*) en una porción. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar

un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.35) para producir 5-(5-bromo-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (629 mg, 1.45 mmol, 89.9% rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 435.0, 437.0 $[M+H]^+$.

Paso 5: **5-[7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (I-43)**

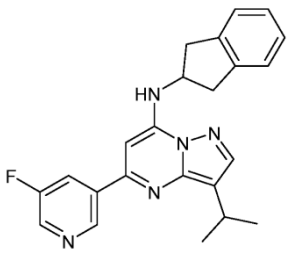


Una mezcla de 5-(5-bromo-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (150 mg, 346.18 µmol, 1 *eq*), Zn (CN) 2 (162.60 mg, 1.38 mmol, 87.89 µL, 4 *eq*) y Pd (PPh3) 4 (80.01 mg, 69.24 µmol, 0.2 *eq*) en DMF (5 mL) se

desgasificó y purgado con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 85°C durante 19 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se le añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Al producto bruto se le añadió MeOH (30 mL) y se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y el sólido se recogió, se lavó con PE/EtOAc (2/1, 30 mL x 2), se secó al vacío para producir 5-[7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (67.84 mg, 176.30 µmol, 50.9% de rendimiento, 98.6% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (br s, 1H), 9.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 380.2 $[M+H]^+$.

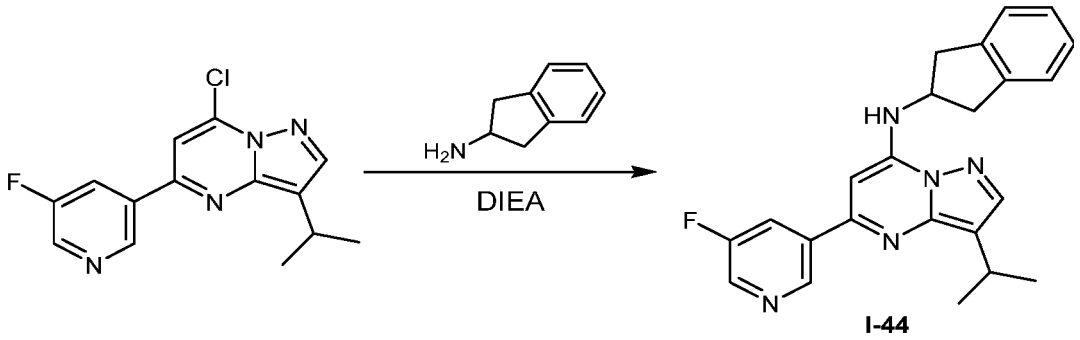
Ejemplo 43

Síntesis de I-44



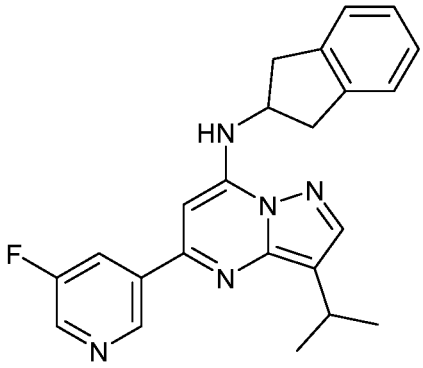
I-44

Esquema de reacción sintético:



I-44

Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-indan-2-il-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-44)**

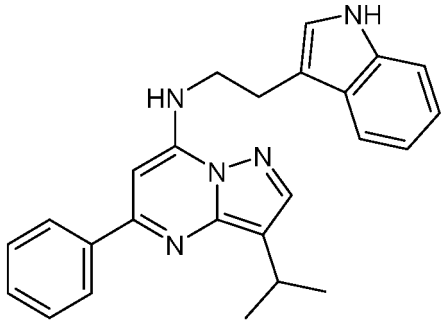


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 168.55 µmol, 1 *eq*), indan-2-amina (26.94 mg, 202.25 µmol, 1.2 *eq*) y DIEA (65.35 mg, 505.64 µmol, 88.07 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%- 90%, 10 min) para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-indan-2-il-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (27.63 mg, 59.44 µ mol, 35.3% de rendimiento, 99.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 3.43- 3.38 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 388.2 $[M+H]^+$.

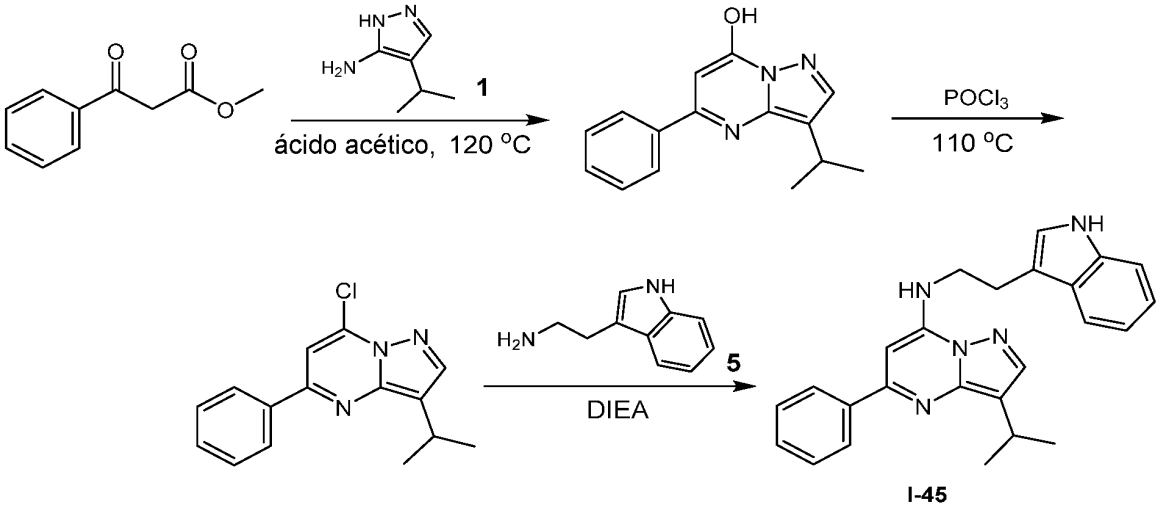
Ejemplo 44

Síntesis de I-45

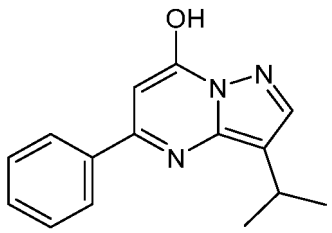


I-45

Esquema de reacción sintético:

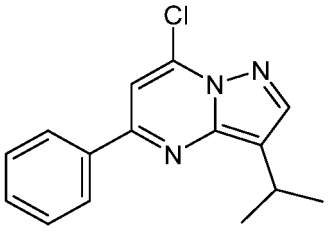


Paso 1: **3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



Una mezcla de 3-oxo-3-fenil-propanoato de metilo (100 mg, 561.21 µmol, 1 *eq*), 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (70.25 mg, 561.21 µmol, 1 *eq*) en AcOH (33.70 mg, 561.21 µmol, 32.10 µL, 1 *eq*) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (90 mg, 355.31 µmol, rendimiento del 63.3%) como un aceite café negro que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ES-LCMS *m/z* 254.1 $[M+H]^+$.

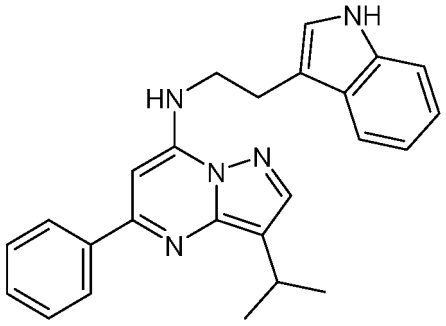
Paso 2: **7-cloro-3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (90 mg, 355.31.3mol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (2 mL) se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró

a presión reducida, se diluyó con DCM (10 mL x 2), se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (a partir de PE/EtOAC = 100/1 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55) para producir 7-cloro-3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 207.11 µmol, 58.3% de rendimiento, 93.8% pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15-8.07 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 272.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-45)**

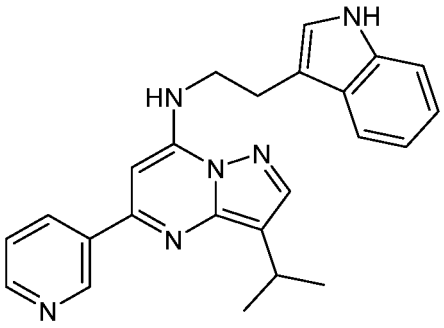


Una mezcla de 7-cloro-3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 207.11 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (49.77 mg, 310.66 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (133.84 mg, 1.04 mmol, 180.37 µL, 5 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 250*50 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-

65%, 10 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-fenil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (38.50 mg, 81.29 µmol, 39.3% de rendimiento, 98.9% de pureza, 2HCl) como un sólido gris. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$.

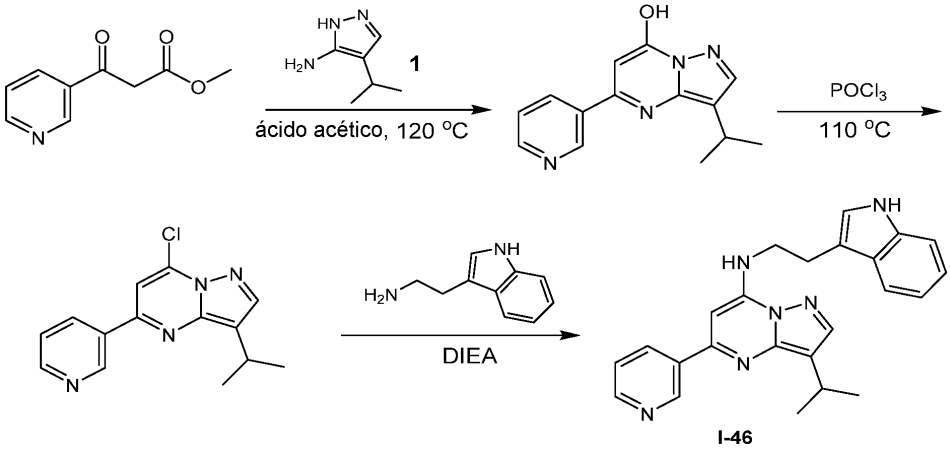
Ejemplo 45

Síntesis de I-46

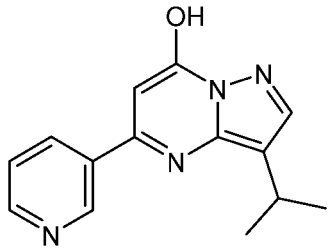


I-46

Esquema de reacción sintético:

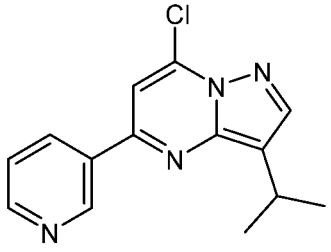


Paso 1: **3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



Una mezcla de 3-oxo-3-(3-piridil)propanoato de metilo (100 mg, 558.12 µmol, 1 *eq*) y 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (69.86 mg, 558.12 µmol, 1 *eq*) en AcOH (2 mL) se agitó a 120°C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto 3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (120 mg, 471.91 mol, 84.6% de rendimiento, crudo pureza) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47-8.95 (m, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.87, 7.38 (m, 1H), 7.60- 7.50 (m, 1H), 7.08, 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (dd, J = 3.5, 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 255.1 $[M+H]^+$.

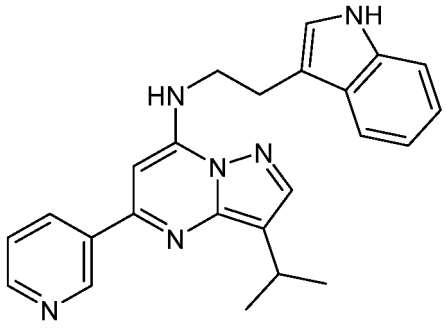
Paso 2: **7-cloro-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 3-isopropil-5-(3-

piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (120.00 mg, 471.91 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (4.95 g, 32.28 mmol, 3 mL, 68.41 *eq*) se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM (20 mL) que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40) para dar 7-cloro-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (58 mg, 212.66 µmol, 45.1% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido verde. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.32 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 273.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: ***N*-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-46)**

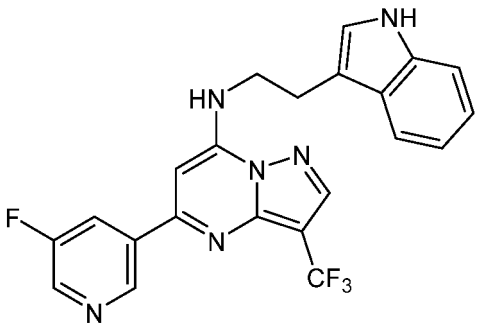


A una solución de 7-cloro-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 146.66 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-ilo)etanamina (35.25 mg, 220.00 µmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (56.87 mg, 439.99 µmol, 76.64 µL, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna:

Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)- ACN]; B%: 25%- 55%, 10 min) para producir *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (31.67 mg, 60.73 µmol, 41.4% de rendimiento, 97.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.84 (dd, *J* = 1.2, 5.4 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 5.2, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.91 -6.86 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 397.2 $[M+H]^+$.

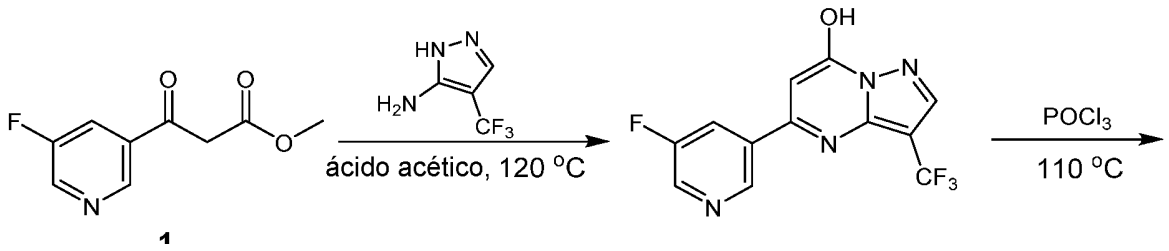
Ejemplo 46

Síntesis de I-47

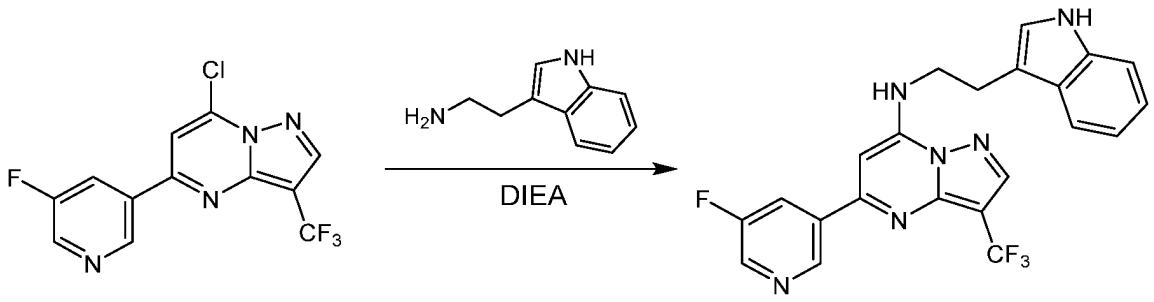


I-47

Esquema de reacción sintético:

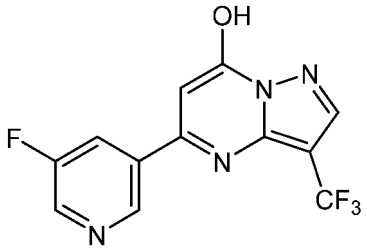


1



I-47

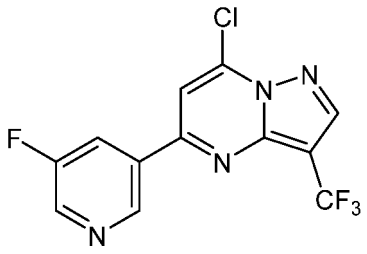
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



A una solución de (*Z*)-3-(5-fluoro-3-piridil)-3-hidroxi-prop-2-enoato de metilo (100.00 mg, 486.91 µmol, 1 *eq*) en AcOH (2 mL) se le añadió 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (91.32 mg, 486.91 µmol, 1 *eq*, HCl). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (100 mg, 335.35 µmol, 68.9% de rendimiento, crudo) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.87-8.79 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.11 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 299.0 $[M+H]^+$.

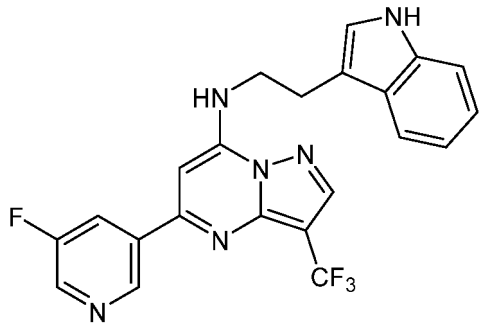
Paso 2: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-**

(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (100 mg, 335.35 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (18.85 g, 122.94 mmol, 11.42 mL, 366.59 *eq*) se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con DCM (20 mL x 2) y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.64) para dar el compuesto del producto 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (34 mg, 80.53 µmol, 24.0 % de rendimiento, 75.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 317.1, 319.0 $[M+H]^+$.

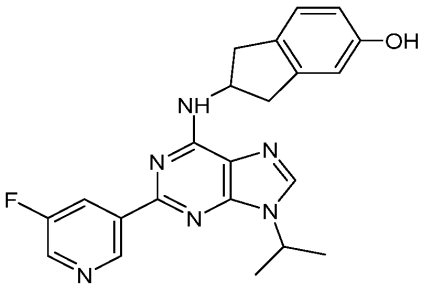
Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin- 7-amina (I-47)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (30 mg, 71.06 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (17.08 mg, 106.59 µmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (27.55 mg, 213.18 µmol, 37.13 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-ACN]; B %: 52%-82%, 10 min) seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (24.84 mg, 45.09 µmol, 63.5% de rendimiento, 99.8% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.77 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 441.2 $[M+H]^+$.

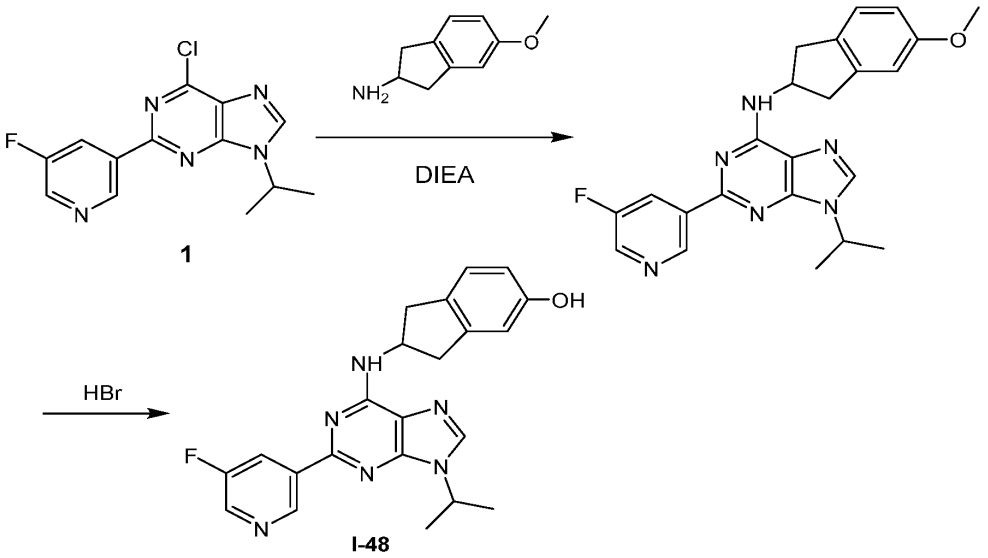
Ejemplo 47

Síntesis de I-48

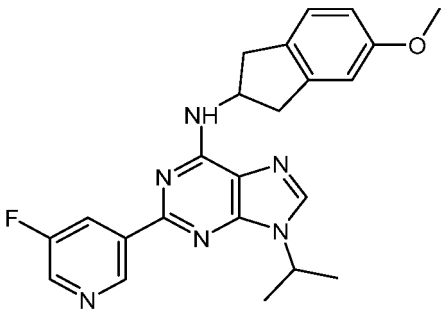


I-48

Esquema de reacción sintético:



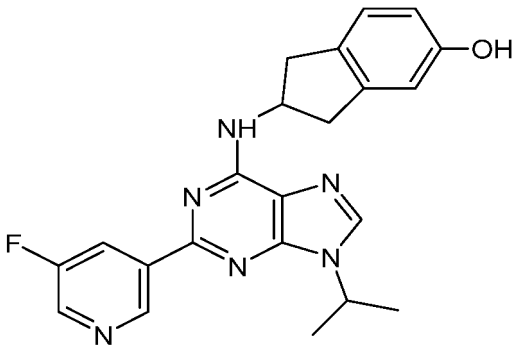
Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)purin-6-amina**



A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (50 mg, 164.55 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL)

se le añadió DIEA (170.13 mg, 1.32 mmol, 229.29 µL, 8 *eq*) y 5-metoxiindan-2-amina (33.60 mg, 168.27 µmol, 1.02 *eq*, HCl) bajo N_2. La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)purin-6-amina bruta (60 mg, 102.80 µmol, 62.4% de rendimiento, 71.7% de pureza) como aceite negro café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.16 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.04 (td, *J* = 6.1, 12.3 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 3H), 3.48 (dt, *J* = 7.3, 16.5 Hz, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)purin-6-amina (I-48)**

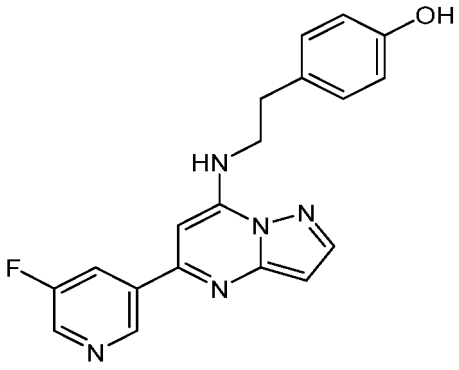


Una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)purin-6-amina (60 mg, 102.80 µmol, 1 *eq*) en HBr (5 mL, 60% en agua) se agitó a 120°C durante 2 h. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10 min) seguido de liofilización para producir 2-[[2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-il]amino]indan-5-ol (21.36 mg, 44.75 µmol, 43.5 % de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.58 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.16 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 7.2, 12.7, 15.8 Hz, 2H), 3.02 (dt, *J* = 4.5, 14.9 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 405.1 $[M+H]^+$

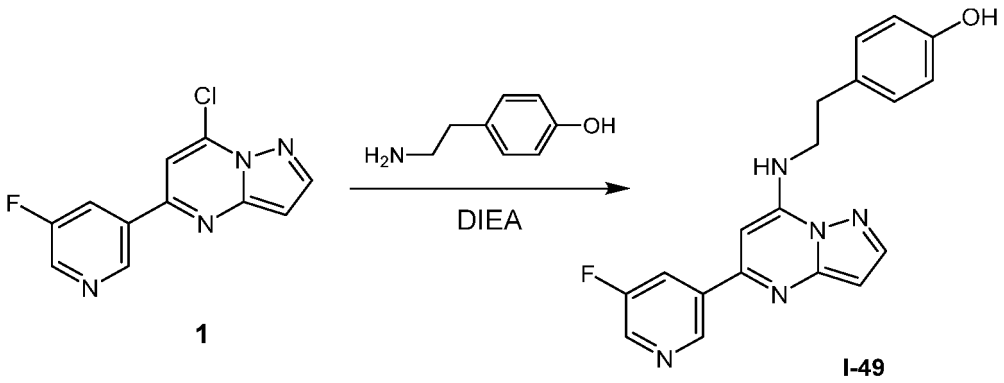
Ejemplo 48

Síntesis de I-49

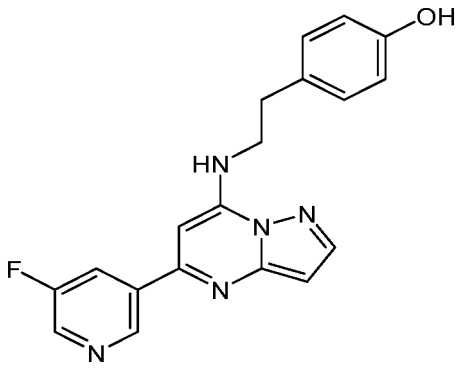


I-49

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil] fenol (I-49)**

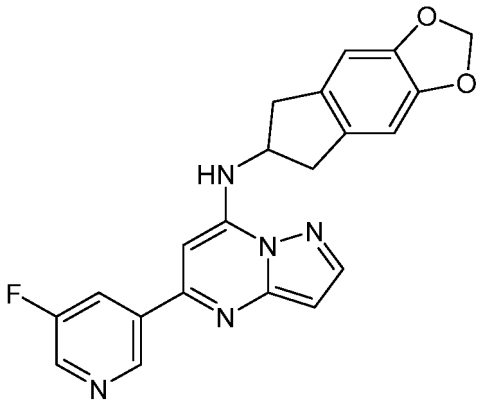


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 164.89 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (170.49 mg, 1.32 mmol, 229.77 µL, 8 *eq*) y 4-(2-aminoetil)fenol (33.93 mg, 247.34 µmol, 1.50 *eq*) bajo N_2. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 min), seguido de liofilización para producir 4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-

a]pirimidin-7-il]amino]etil]fenol (46.38 mg, 109.83 µmol, 66.6% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85-8.75 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (td, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.65-6.56 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 350.2 $[M+H]^+$.

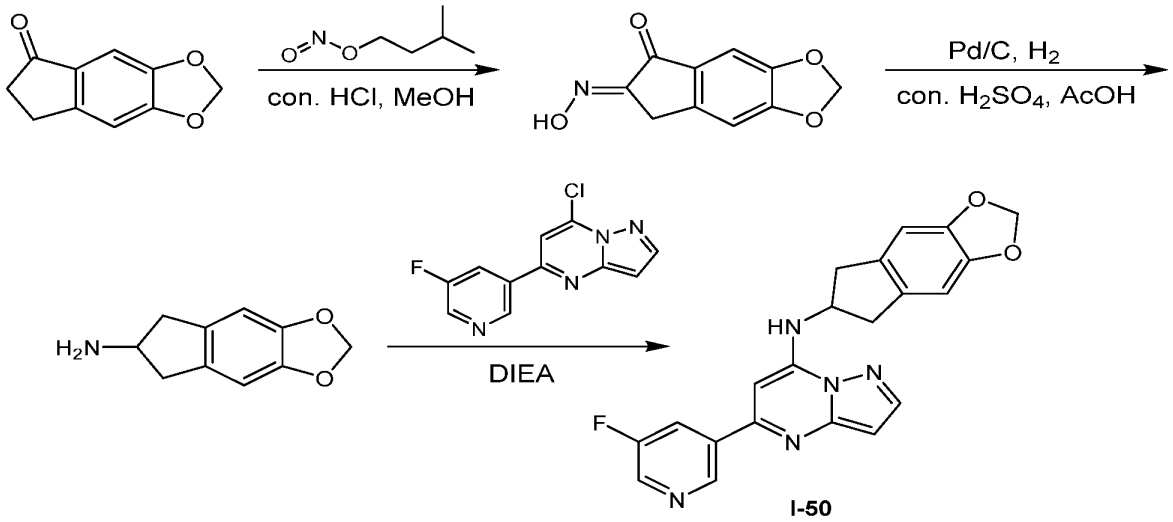
Ejemplo 49

Síntesis de I-50



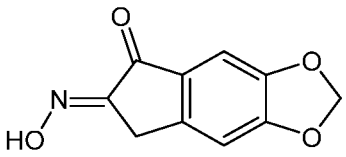
I-50

Esquema de reacción sintético:



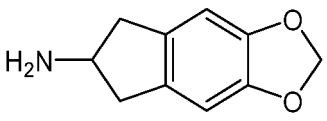
Paso 1: **(6*E*)-6-hidroxiimino-5*H*-**

ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-7-ona



Una suspensión de 5,6-dihidrociclopenta[f][1,3]benzodioxol-7-ona (0.5 g, 2.84 mmol, 1 *eq*) en MeOH (45 mL) se calentó a 45°C, luego se añadieron nitrito de isopentilo (539.40 mg, 4.60 mmol, 0.62 mL, 1.62 *eq*) y HCl conc. (12 M en agua, 0.47 mL, 1.99 *eq*). La mezcla se agitó a 45°C durante 1.5 h. La mezcla se filtró, la torta se lavó con MeOH frío (5 mL x 2), se secó al vacío para dar un producto (300 mg). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo al que se le añadió MeOH (5 mL), luego se filtró, se secó al vacío para dar un producto (200 mg). El compuesto (6*E*)-6-hidroxiimino-5*H*-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-7-ona (500 mg, 2.44 mmol, 85.8% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.14 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.64 (s, 2H); ES-LCMS m/z 206.1 $[M+H]^+$.

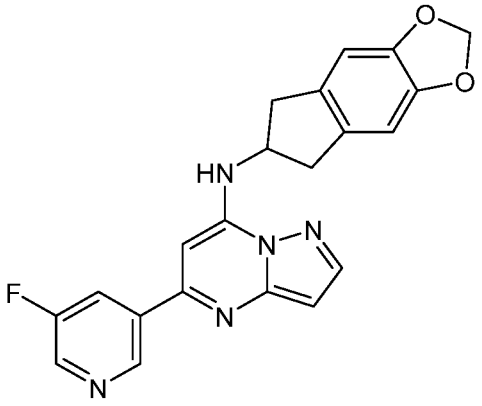
Paso 2: **6,7-dihidro-5H-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amina**



A una solución de (6*E*)-6-hidroxiimino-5*H*-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-7-ona (500 mg, 2.44 mmol, 1 *eq*)

en AcOH (25 mL) y se añadió H_2SO_4 conc. (0.3 mL) Pd/C (0.13 g, 10%). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h bajo H_2 2.11 kg/cm^2 (30 psi). La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo al que se le añadió agua (50 mL), se ajustó el pH a 10-11 con 2 N NaOH ac., y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amina (250 mg, 1.13 mmol, 46.3% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.68 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 6.8, 15.3 Hz, 2H), 2.58 (dd, *J* = 4.9, 15.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* No se encontró la masa correcta.

Paso 3: **N-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-il)-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-50)**

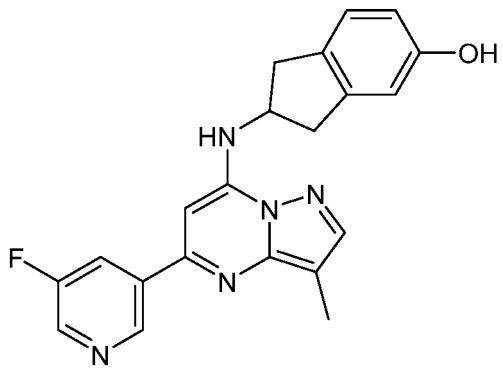


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 197.87 µmol, 1 *eq*)

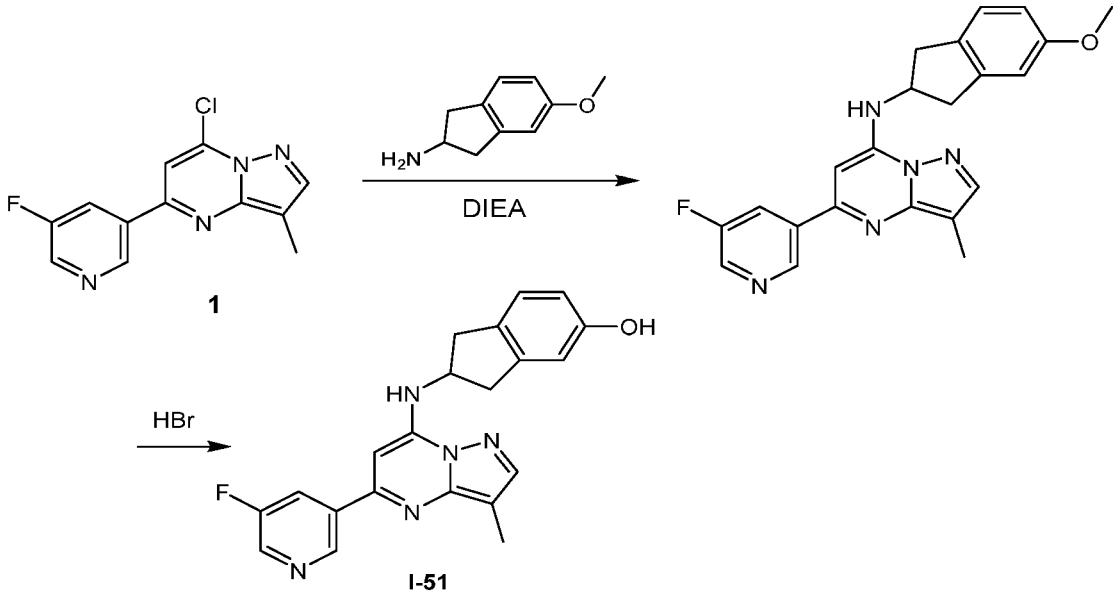
en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (127.87 mg, 989.37 µmol, 172.33 µL, 5 *eq*) y 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amina (65.74 mg, 296.81 µmol, 1.5 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10 min) seguido de liofilización para producir *N*-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-il)-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (21.53 mg, 46.43 µmol, 23.4% de rendimiento, 99.7% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.02 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.94-5.90 (m, 2H), 5.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 7.7, 15.4 Hz, 2H), 3.18 (dd, *J* = 6.3, 15.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 390.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

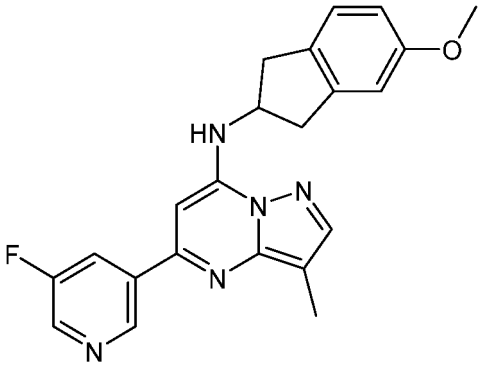
Síntesis de I-51



Esquema de reacción sintético:



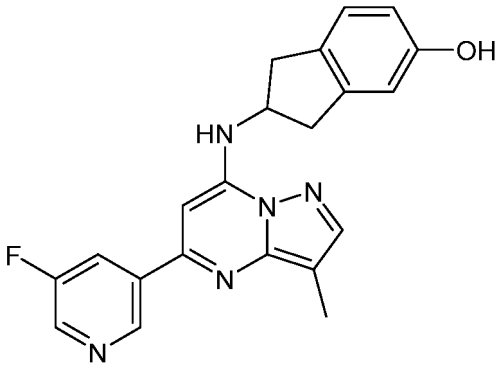
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(5-metoxiindan-2-il)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (35 mg, 133.25 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (4 mL) se le añadió DIEA (86.10 mg, 666.24 µmol, 116.04 µL, 5.0 *eq*) y 5-metoxiindan-2-amina (30 mg, 150.24 µmol, 1.13 *eq*, sal de HCl). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(5-metoxiindan-2-il)-3-metil-

pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (50 mg, 113.24 µmol, 85.0% de rendimiento, 88.2% de pureza) que se obtuvo como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-51)**

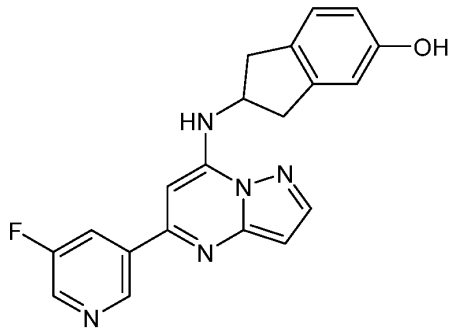


5-(5-Fluoro-3-piridil)-*N*-(5-metoxiindan-2-il)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (50 mg, 113.24 µmol, 1 *eq*) se añadió a HBr (5 mL, 60% en agua) y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x10um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-

il]amino]indan-5-ol (15.05 mg, 33.46 µmol, 29.5% de rendimiento, 99.6% de pureza, 2 sal de HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (td, *J* = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 376.1 $[M+H]^+$.

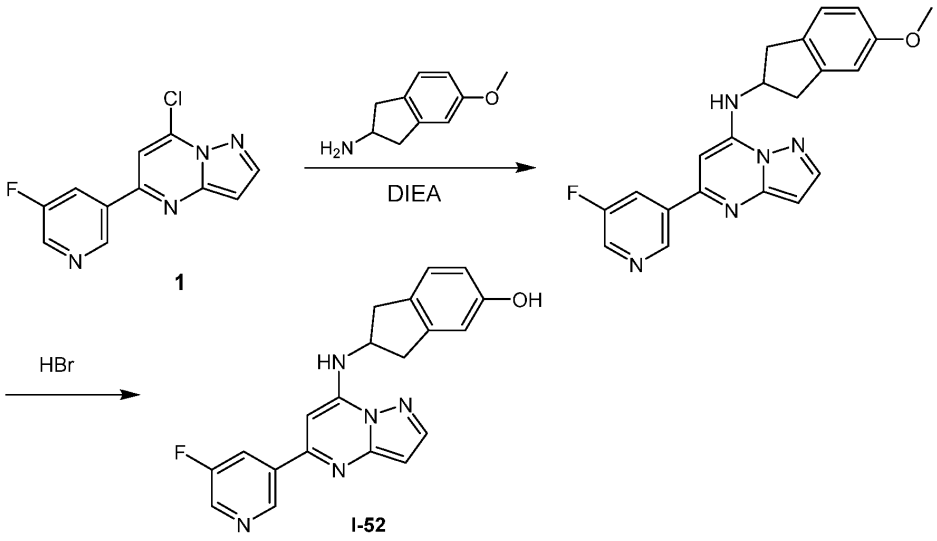
Ejemplo 51

Síntesis de I-52

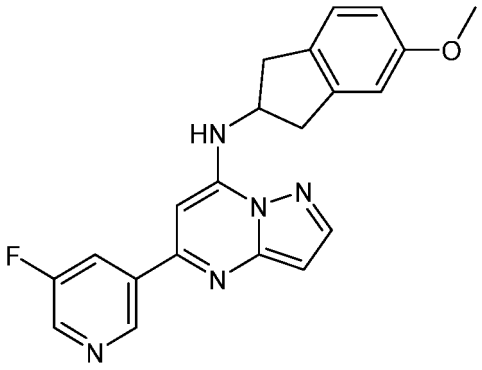


I-52

Esquema de reacción sintético:



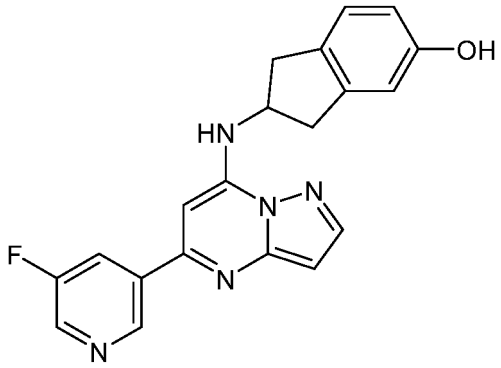
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 164.89 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (6 mL) se le añadió DIEA (106.56 mg, 824.47 µmol, 143.61 µL, 5.0 *eq*) y 5-metoxiindan-2-amina (35 mg, 175.28 µmol, 1.06 *eq*, sal de HCl). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Compuesto 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 139.21 µmol, 84.4% de rendimiento, 87.1 % de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.09 (td, *J* = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 3H), 3.59 (dt, *J* = 3.0, 6.6 Hz, 4H); ES-LCMS *m/z* 376.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2 [[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-**

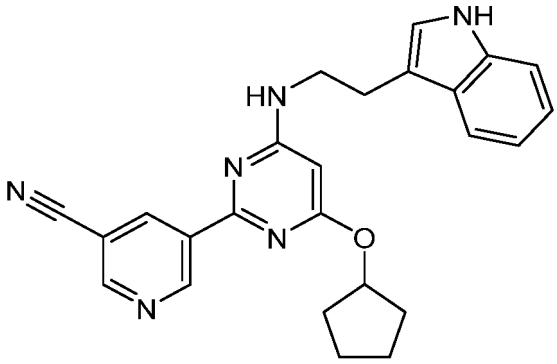
a]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol



Se añadió 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 139.21 µmol, 1 *eq*) en HBr (6 mL, 60% en agua) y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (32.33 mg, 72.95 µmol, 52.4% de rendimiento, 98.0% de pureza, 2 sal de HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.69 -6.63 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.47 (td, *J* = 8.3, 15.9 Hz, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 362.1 $[M+H]^+$.

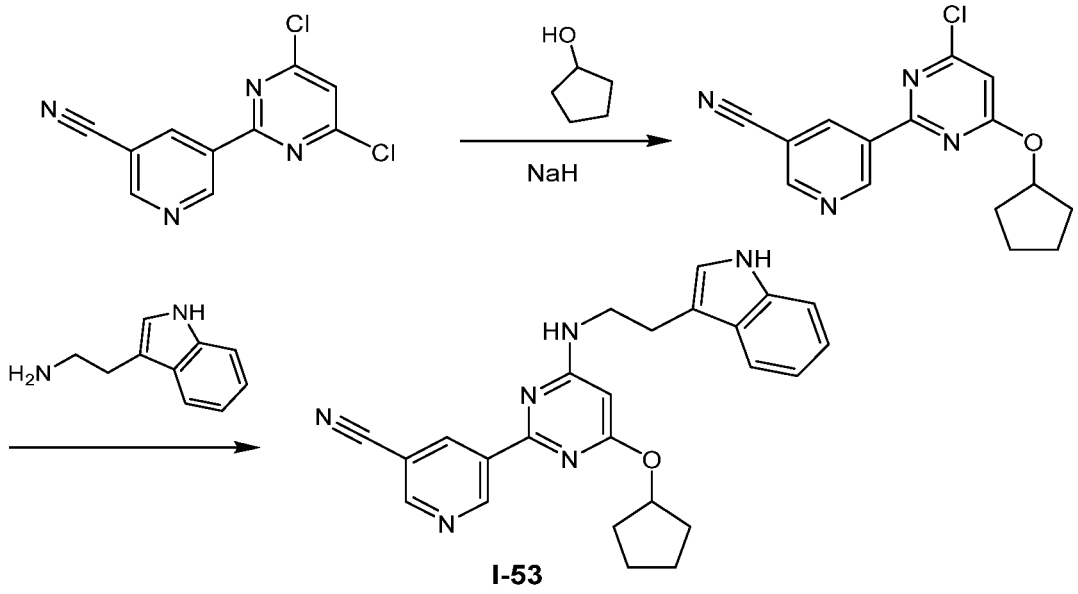
Ejemplo 52

Síntesis de I-53



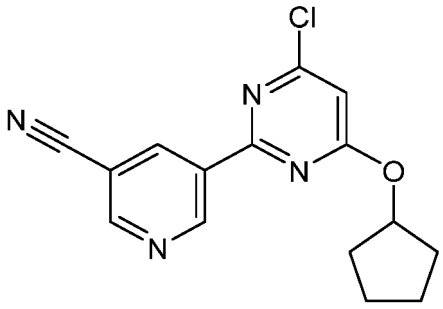
I-53

Esquema de reacción sintético:



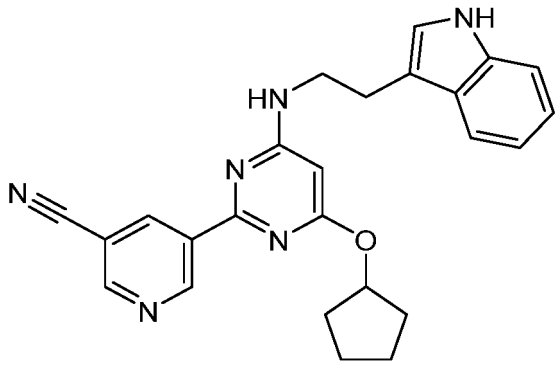
I-53

Paso 1: **5-[4-cloro-6-(ciclopentoxi)pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo**



A una solución de ciclopentanol (20.84 mg, 241.96 µmol, 21.96 µL, 1.5 *eq*) en THF (3 mL) se le añadió NaH (9.68 mg, 241.96 µmol, 60% en aceite mineral, 1.5 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 5-(4,6-dicloropirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (50 mg, 161.31 µmol, 1 *eq*) a la solución anterior y la mezcla se agitó a 28°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH4Cl (2 mL) y agua (1 mL), luego se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 13/1, TLC: PE/EtOAc = 13/1, R_f = 0.54) para producir 5-[4-cloro-6-(ciclopentoxi)pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (35 mg, 108.23 µmol, rendimiento del 67.1%, pureza del 93.0%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.72-5.67 (m, *J* = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 301.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5-[4-(ciclopentoxi)-6-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (I-53)**

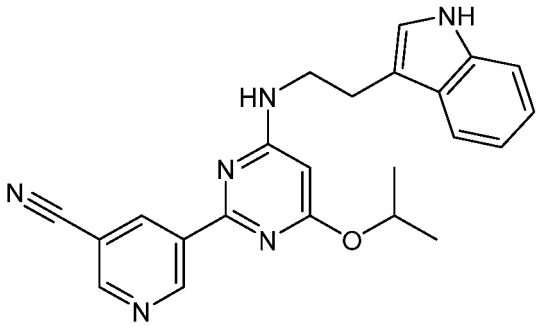


5-[4-Cloro-6-(ciclopentoxi)pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (60 mg, 185.54 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (74.32 mg, 463.85 µmol, 2.5 *eq*) y DIEA (23.98 mg, 185.54,mol, 32.32 µL, 1 *eq*) se introdujeron en un tubo de microondas en *i*-PrOH (4 mL). El tubo sellado se calentó a 135°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 250*50 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 10 min), seguido de liofilización para producir 5-[4-(ciclopentoxi)-6-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (21.28 mg, 39.58 µmol, 21.3% de rendimiento, 99.3% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10.81 (br s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.39

(br s, 1H), 3.68 (br s, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

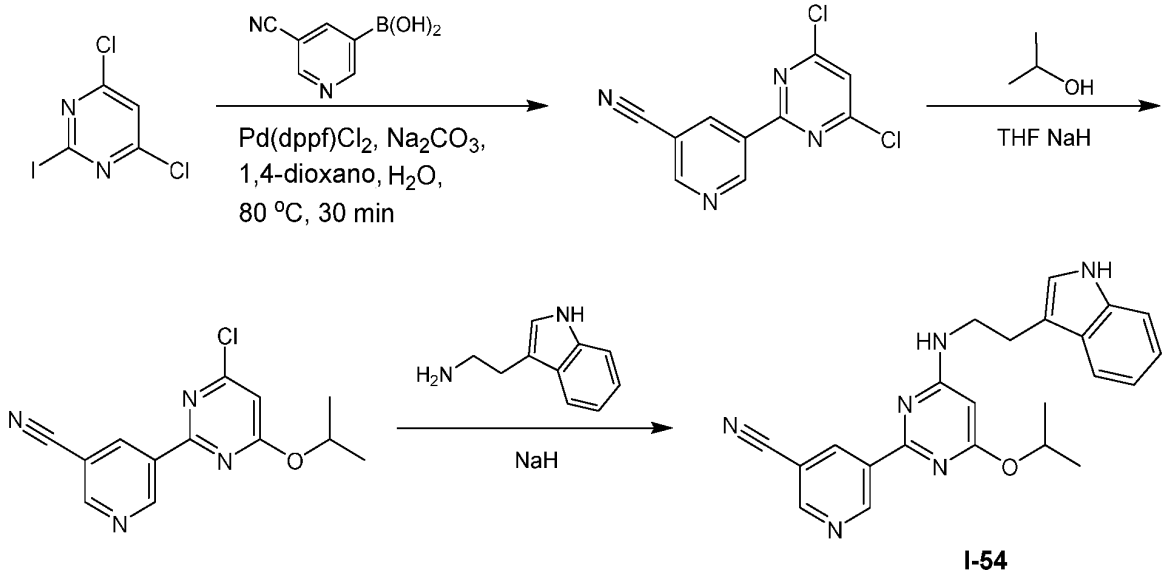
Ejemplo 53

Síntesis de I-54

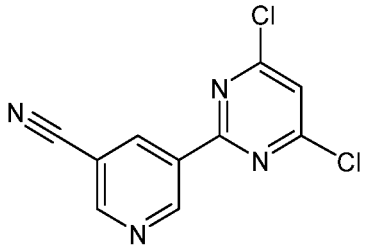


I-54

Esquema de reacción sintético:

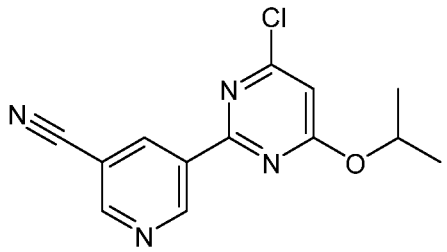


Paso 1: **5-(4,6-dicloropirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo**



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-yodo-pirimidina (813.84 mg, 2.91 mmol, 1 *eq*), ácido (5-ciano-3-piridil)borónico (409.00 mg, 2.76 mmol, 0.95 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (212.96 mg, 291.04 µmol, 0.1 *eq*), Na_2CO_3 (925.42 mg, 8.73 mmol, 3.0 *eq*) y agua (2.4 mL) en 1,4-dioxano (12 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces, luego la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAC = 100/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7) para producir 5-(4,6-dicloropirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (180 mg, 580.71 µmol, 20.0% de rendimiento, 81.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 250.9, 252.9 $[M+H]^+$.

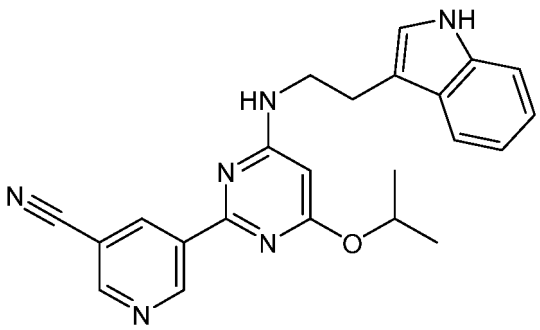
Paso 2: **5-(4-cloro-6-isopropoxi-pirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo**



A una solución de *i*-PrOH (9.69 mg, 161.31 µmol, 12.35 µl, 1 *eq*) en THF (3 mL) se le añadió NaH (6.45 mg, 161.31 µmol, 60%, 1 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 5-(4,6-dicloropirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (50 mg, 161.31 µmol, 1 *eq*) a la solución anterior. La mezcla se agitó a 28°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con NH4Cl (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55) para producir 5-(4-cloro-6-isopropoxi-pirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (25 mg, 87.37 µmol, 54.2% de rendimiento, 96.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.61 (td, *J* = 6.3, 12.4 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 275.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-[4-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-**

isopropoxi-pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (I-54)

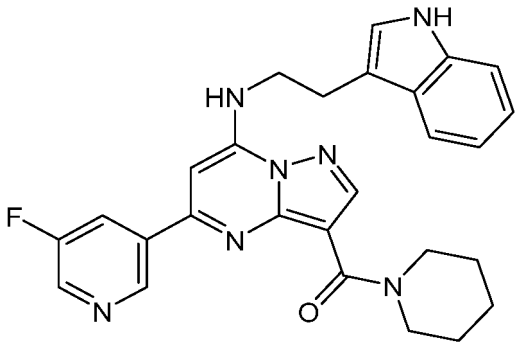


5-(4-Cloro-6-isopropoxi-pirimidin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (25 mg, 91.01 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (21.87 mg, 136.51 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (35.29 mg, 273.02,mol, 47.56 µL, 3 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en *i*-PrOH (3 mL). El tubo sellado se calentó a 135°C durante 5 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 250*50 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 10 min), seguido de liofilización para producir 5-[4-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-isopropoxi-pirimidin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (16.5 mg, 32.17 µmol, 35.3% de rendimiento, 99.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.84 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-

LCMS *m/z* 399.2 $[M+H]^+$.

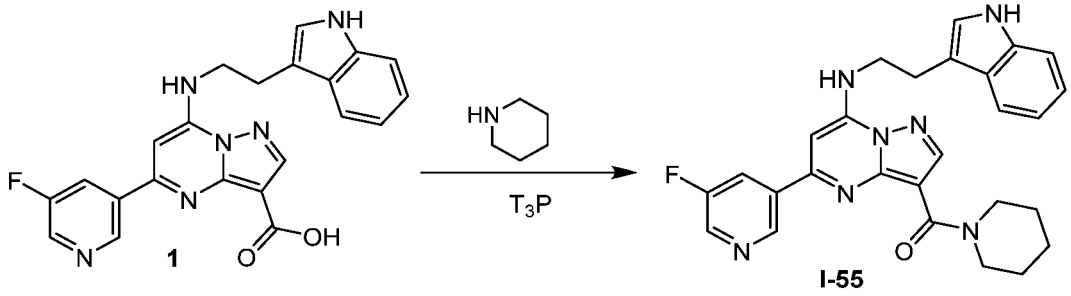
Ejemplo 54

Síntesis de I-55

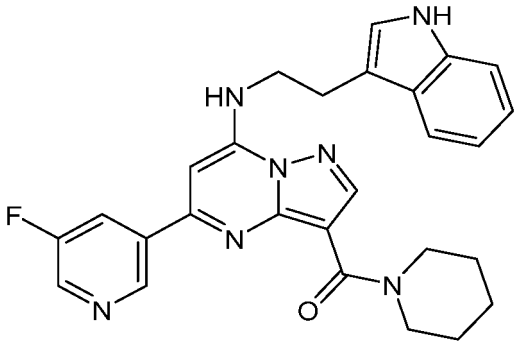


I-55

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-(1-piperidil)metanona (I-55)**

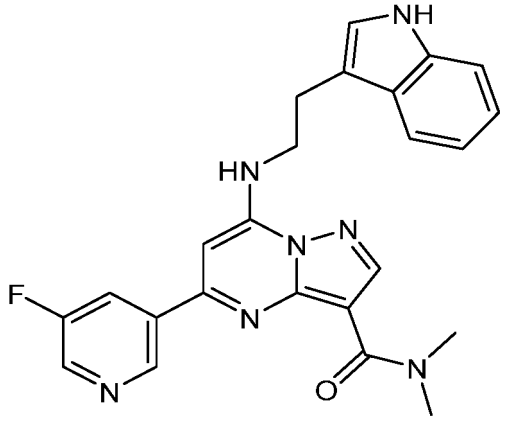


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-

(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 120.07 µmol, 1 *eq*) en piridina (2 mL) se le añadieron piperidina (15.34 mg, 180.11 µmol, 17.79 µL, 1.5 *eq*) y T_3P (152.82 mg, 240.15 µmol, 142.82 µL, 50%, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con EtOAc (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 42%-72%, 10min), seguido de liofilización para producir [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-(1-piperidil)metanona (12.74 mg, 21.49 µmol, 17.9% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72-8.68 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (td *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.23 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.68 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 484.2 $[M+H]^+$.

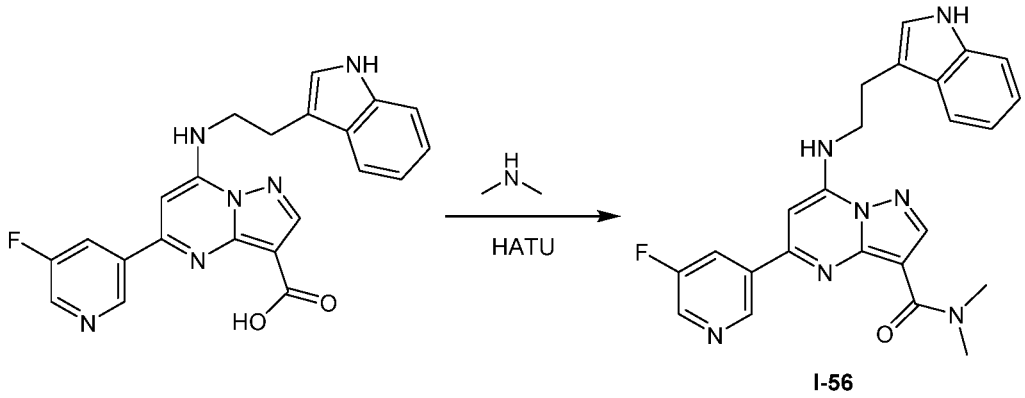
Ejemplo 55

Síntesis de I-56



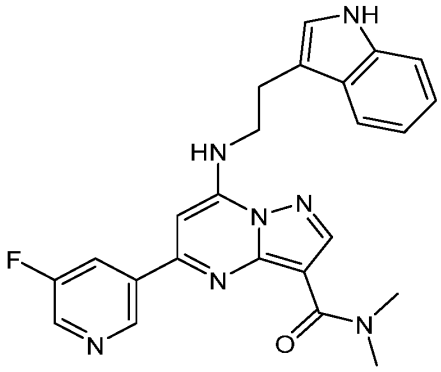
I-56

Esquema de reacción sintético:



I-56

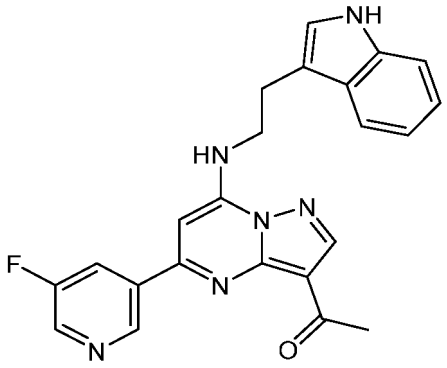
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (I-56)**



Una mezcla de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (40 mg, 96.06 µmol, 1 *eq*), *N*-metilmetanamina (23.50 mg, 288.18 µmol, 3 *eq*, HCl) y T_3P (611.29 mg, 960.60 µmol, 571.30 µL, 50% en EtOAc, 10 *eq*) en piridina (5 mL) se agitó a 30°C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 33%-63%, 10min) para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (16.67 mg, 29.67 µmol, 30.9% de rendimiento, 98.4% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.87 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.16-3.03 (m, 8H); ES-LCMS *m/z* 444.2 $[M+H]^+$.

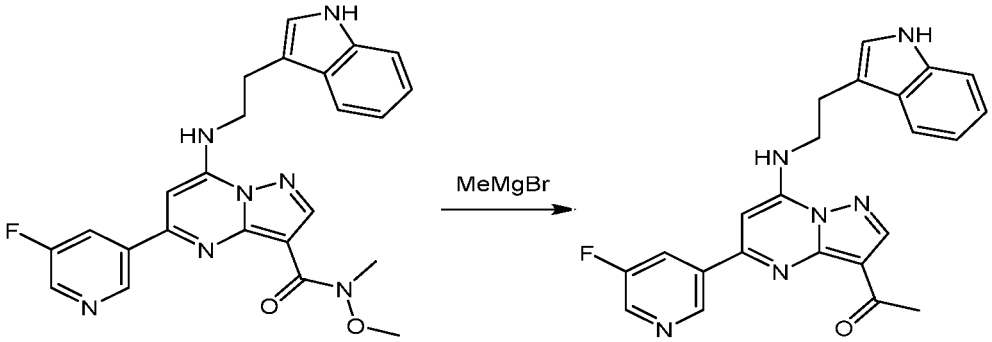
Ejemplo 56

Síntesis de I-57



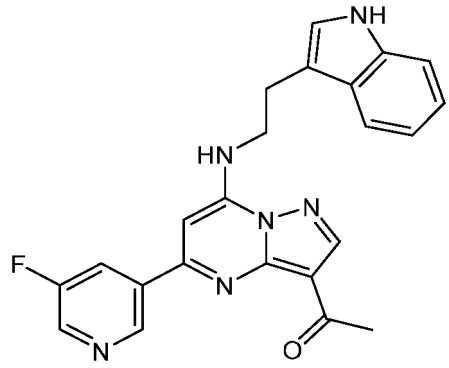
I-57

Esquema de reacción sintético:



I-57

Paso 1: **1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (I-57)**

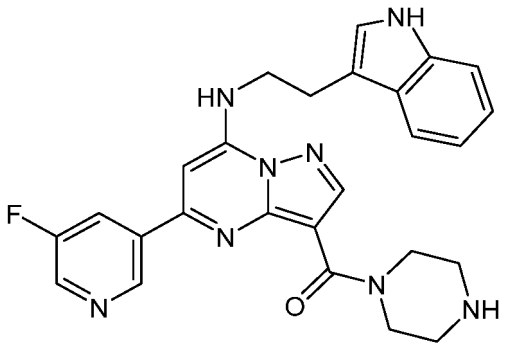


A una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*-metoxi-*N*-metil-pirazolo[1,5-

a]pirimidin-3-carboxamida (50 mg, 96.85 mol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió MeMgBr (3 M en Et_2O, 4.68 mL, 145.10 *eq*) por goteo a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 0.5 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (SiO2, PE/EA = 1/1, R_f = 0.56), luego purificado por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10min) para dar 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (17.52 mg, 32.98 µmol, 34.1% de rendimiento, 98.6% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.89 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 415.2 $[M+H]^+$.

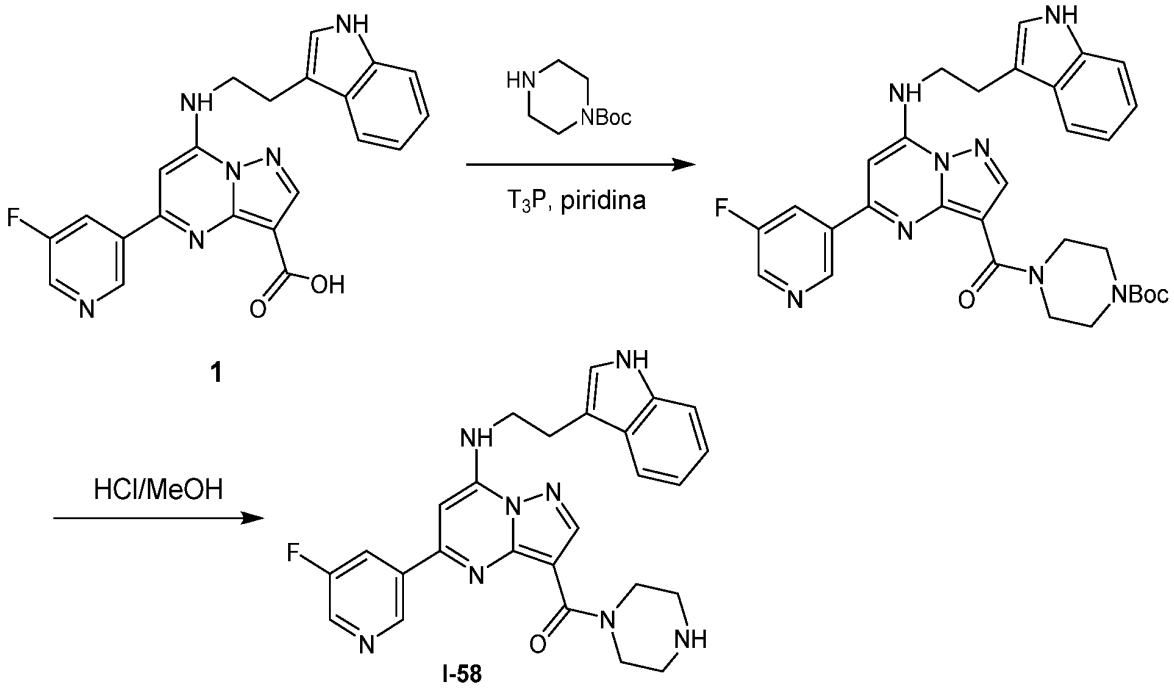
Ejemplo 57

Síntesis de I-58

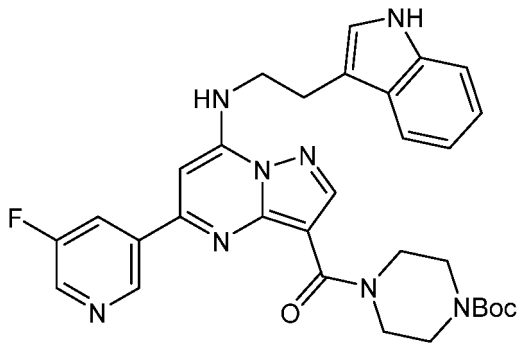


I-58

Esquema de reacción sintético:

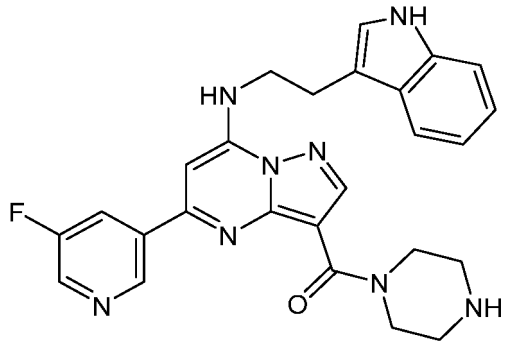


Paso 1: 4-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 120.07 µmol, 1 *eq*), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (26.84 mg, 144.09 µmol, 1.2 *eq*) y T_3P (382.06 mg, 600.37 µmol, 357.06 µL, 50%, 5 *eq*) en piridina (1 mL) se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar 4-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, crudo) como un sólido café que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

Paso 2: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-piperazin-1-il-metanona (I-58)**

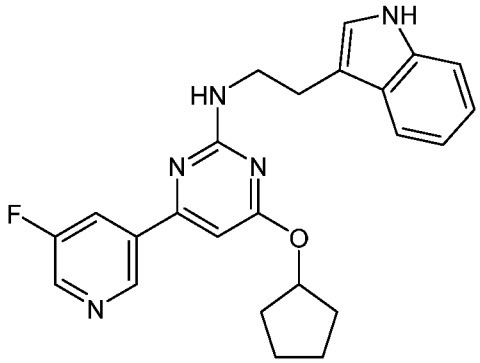


A una solución de 4-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 171.04 µmol, 1 *eq*) en MeOH (3 mL) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 3 mL) y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para dar [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-piperazin-1-il-metanona (19.42 mg, 39.99 µmol, 23.4% de rendimiento, 99.8% de pureza) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.77

(s, 1H), 3.87 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77-2.73 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 485.2 $[M+H]^+$.

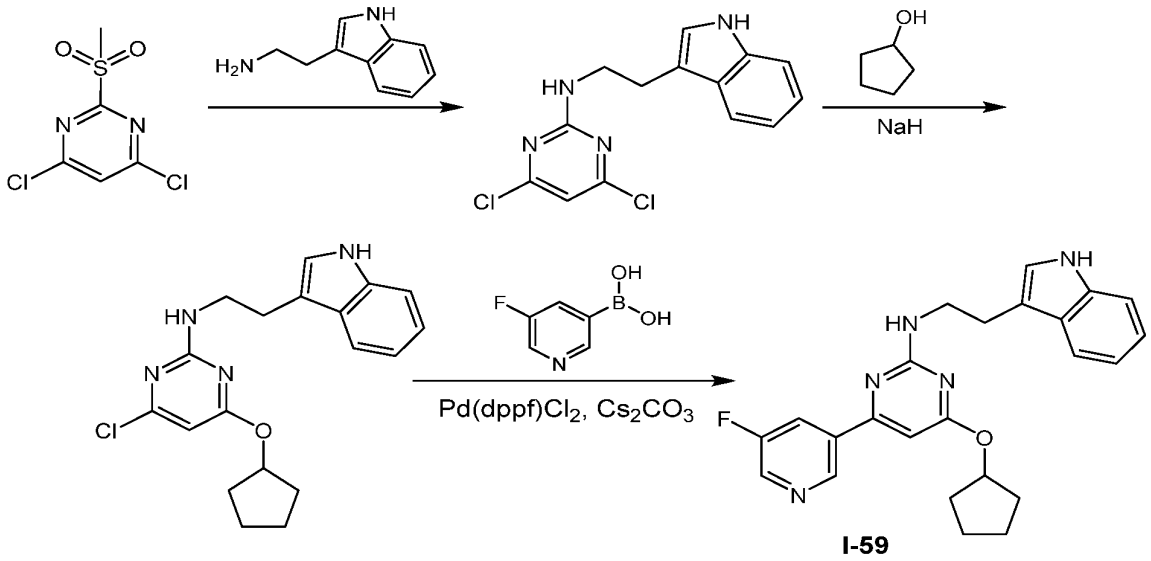
Ejemplo 58

Síntesis de I-59

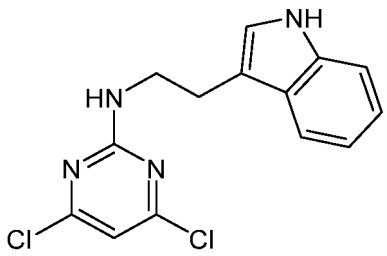


I-59

Esquema de reacción sintético:



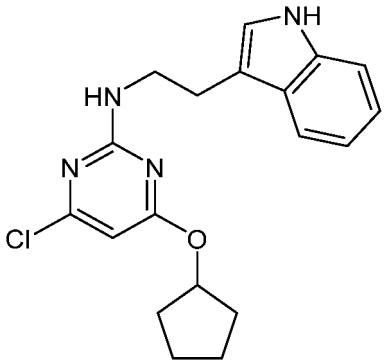
Paso 1: **4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina**



A una suspensión de 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (666.18 mg, 4.16 mmol, 1.05 *eq*) en THF seco (10 mL) se le añadió NaH (223.55 mg, 5.59 mmol, 60% en aceite mineral, 1.41 *eq*) bajo baño de hielo y atmósfera de N_2. Después de agitarse durante 30 minutos, la suspensión se enfrió a -60°C y se añadió una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfonil-pirimidina (900 mg, 3.96 mmol, 1.0 *eq*) en THF seco (10 mL) por goteo y mantuvo la temperatura por debajo de -55°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -55°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) lentamente y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para producir 4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (840 mg, 2.68 mmol, 67.6% de rendimiento, 98.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.19-

7.14 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 307.0, 309.0 $[M+H]^+$.

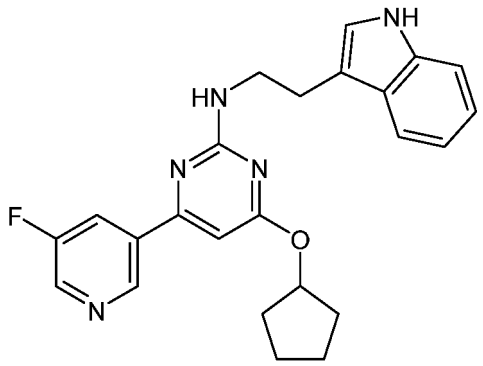
Paso 2: **4-cloro-6-(ciclopentoxi)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina**



A una solución de NaH (30.63 mg, 765.68 µmol, 60% en aceite mineral, 1.2 *eq*) en THF (3 mL) se le añadió ciclopentanol (57.71 mg, 669.97 µmol, 60.81 µL, 1.05 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (200 mg, 638.07 µmol, 1 *eq*) a la solución anterior y la mezcla se agitó a 15°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-cloro-6-(ciclopentoxi)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (170 mg, 309.66 µmol, 48.5 % de rendimiento, 65.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.31 (m, 1H),

3.80-3.72 (m, 2H), 3.11- 3.04 (m, 2H), 2.01-1.54 (m, 8H); ES-LCMS *m/z* 357.1, 358.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-(ciclopentoxi)-6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (I-59)**

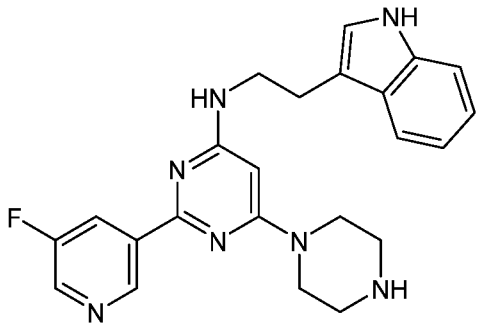


4-Cloro-6-(ciclopentoxi)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (170 mg, 304.89 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (128.88 mg, 914.67 µmol, 3 *eq*), Cs_2CO_3 (298.02 mg, 914.67 µmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (22.31 mg, 30.49 µmol, 0.1 *eq*) se tomaron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1.2 mL). El tubo sellado se calentó a 80°C durante 30 minutos en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40), luego se volvió - purificado por HPLC preparativa (condición de HCl, columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05%

HCl)-ACN]; B%: 48%-78%, 10min). La fracción deseada se liofilizó para producir 4-(ciclopentoxi)-6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (25.91 mg, 48.46 µmol, 15.9% de rendimiento, 98.5% de pureza, sal 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.85 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

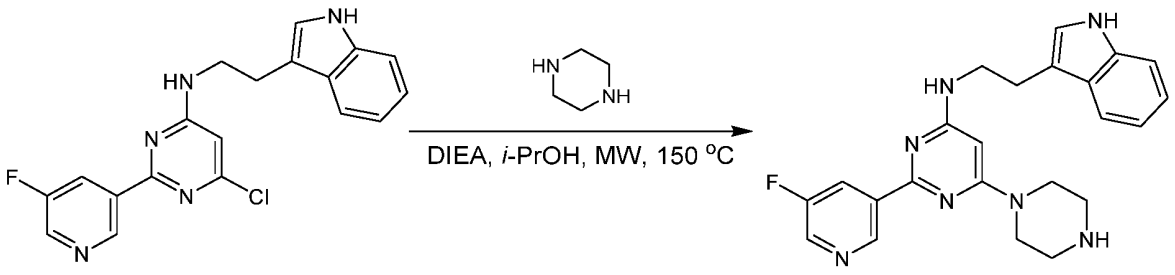
Ejemplo 59

Síntesis de I-60



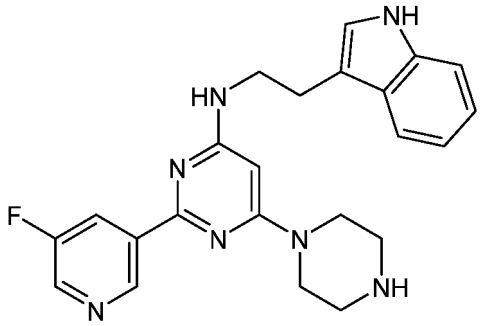
I-60

Esquema de reacción sintético:



1 **I-60**

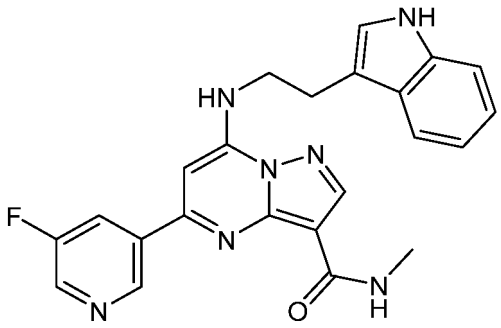
Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-amina**



Una mezcla de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (60 mg, 161.50 µmol, 1 *eq*), piperazina (139.11 mg, 1.61 mmol, 10 *eq*) y DIEA (104.36 mg, 807.49 µmol, 140.65 µL, 5 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se selló e irradió en microondas (4 bar) a 150°C. °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 8%-38%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para dar 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-amina (60.34 mg, 106.30 µmol, 65.8% de rendimiento, 99.2% de pureza, 4HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.86-3.72 (m, 6H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 418.1 $[M+H]^+$.

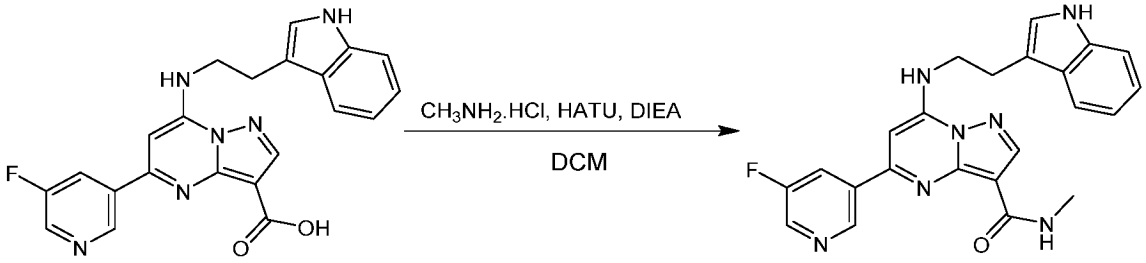
Ejemplo 60

Síntesis de I-61



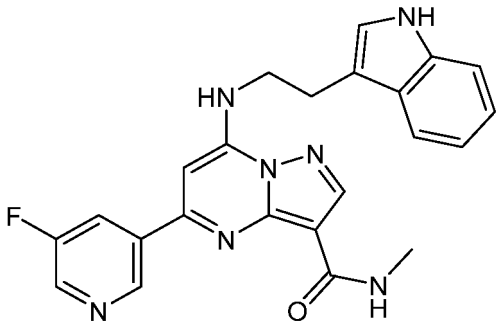
I-61

Esquema de reacción sintético:



1 **I-61**

Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (I-61)**

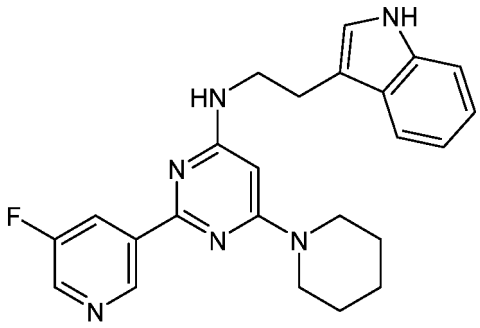


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (60 mg, 144.09 µmol, 1 *eq*) en DCM anhidro (5 mL)

se le añadió DIEA (55.87 mg, 432.27 µmol, 75.29 µL, 3 *eq*), HATU (136.97 mg, 360.22 µmol, 2.5 *eq*) y clorhidrato de metanamina (19.46 mg, 288.18 µmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Se añadió H_2O (10 mL), la mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H_2O como eluyentes, condición ácida, Instrumento: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um/Fase móvil: agua (0.05% HCl)-ACN/Gradiente: B de 35% a 65% en 10 min/Velocidad de flujo: 25 mL/min) seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (19.25 mg, 35.73 µmol, 24.79% de rendimiento, 100% pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 2.9, 6.1 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.04-2.99 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 452.1 $[M+Na]^+$.

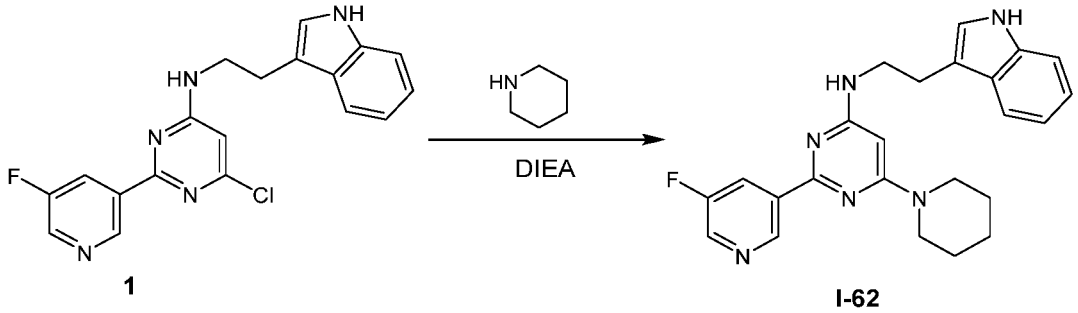
Ejemplo 61

Síntesis de I-62



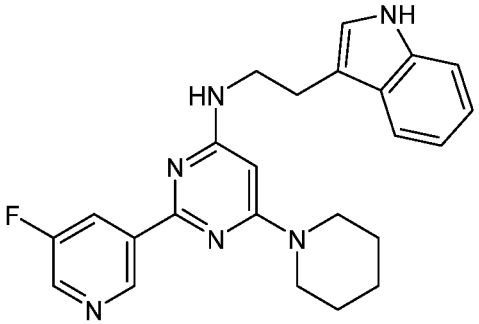
I-62

Esquema de reacción sintético:



1 **I-62**

Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-(1-piperidil)pirimidin-4-amina (I-62)**

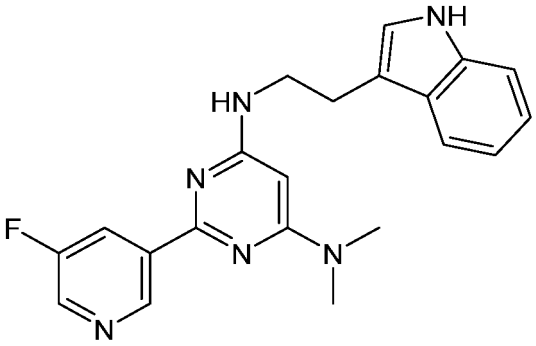


6-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (60.61 mg, 163.13 µmol, 1.0 *eq*), piperidina (862.20 mg, 10.13 mmol, 1 mL, 62.07 *eq*) y DIEA (63.25 mg, 489.39 µmol, 85.24 µL, 3.0 *eq*) se introdujeron en

un tubo de microondas en *i*-PrOH (3 mL). El tubo sellado se calentó a 150°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B %: 30%-60%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-(1-piperidil)pirimidin-4-amina (33.57 mg, 63.84 µmol, 39.1% de rendimiento, 100.0% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.92 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.16-6.91 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.75-1.47 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

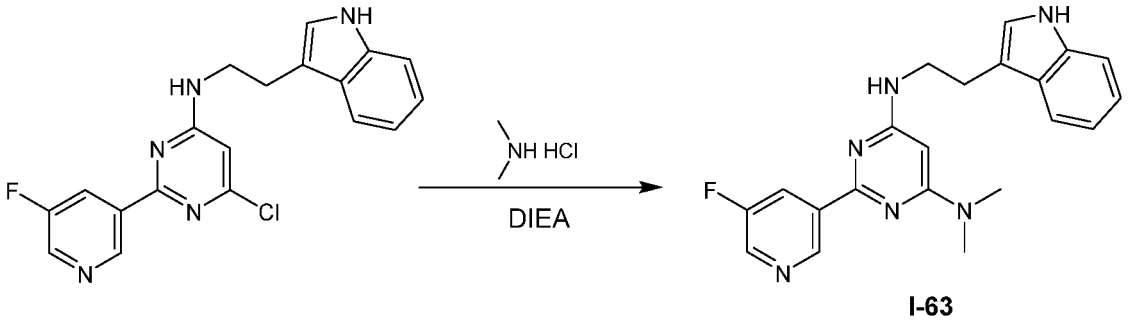
Ejemplo 62

Síntesis de I-63



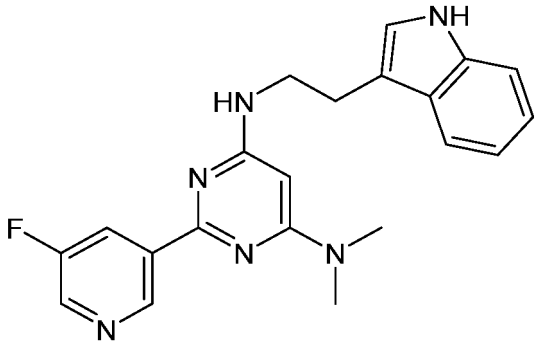
I-63

Esquema de reacción sintético:



I-63

Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*6-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*4,*N*4-dimetil-pirimidin-4,6-diamina (I -63)**

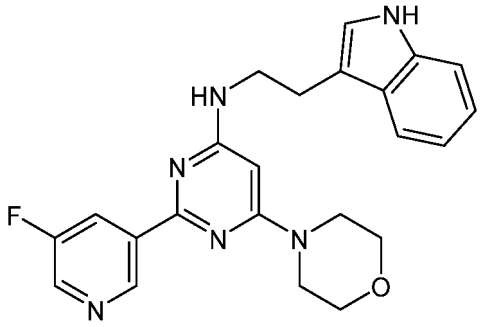


6-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (80.81 mg, 217.51 µmol, 1.0 *eq*), *N*-metilmetamina (177.36 mg, 2.18 mmol, 10 *eq*, sal HCl) y DIEA (168.66 mg, 1.31 mmol, 227.31 µL, 6.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se introdujeron en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 150°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20 %-50%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*6-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*4,*N*4-dimetil-pirimidin-4,6-diamina (28.13

mg, 56.54 µmol, 26.0% de rendimiento, 97.7% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.93 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.04 (s, 6H), 3.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 377.2 $[M+H]^+$.

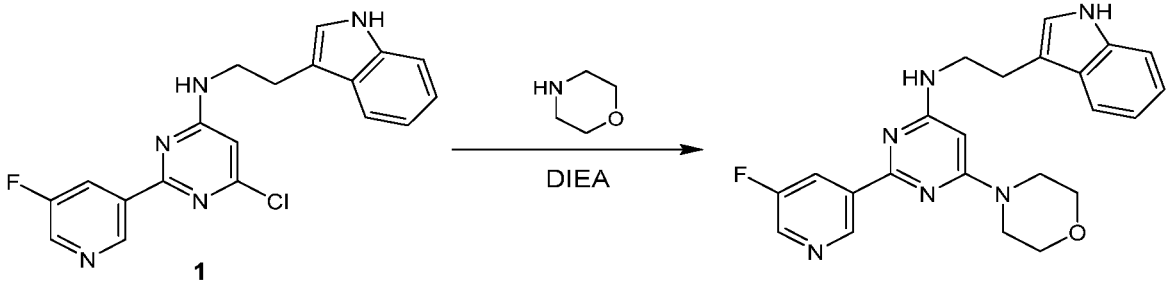
Ejemplo 63

Síntesis de I-64

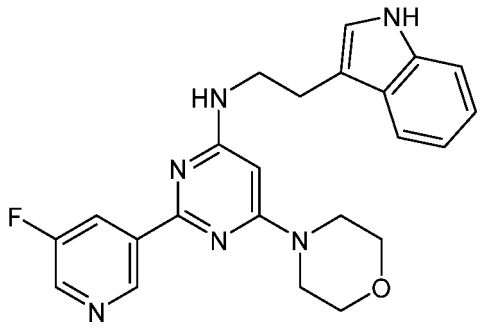


I-64

Esquema de reacción sintético:



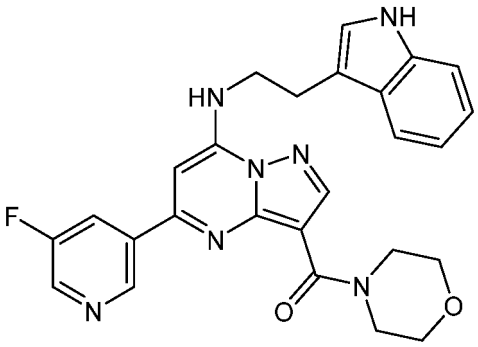
Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-morfolino-pirimidin-4-amina (I-64)**



A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (60 mg, 161.50 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (1.5 mL) se le añadió DIEA (208.72 mg, 1.61 mmol, 281.29 µL, 10 *eq*), morfolina (281.39 mg, 3.23 mmol, 284.24 µL, 20 *eq*). La mezcla se agitó a 150°C durante 1.5 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min) seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-morfolino-pirimidin-4-amina (53.33 mg, 101.03 µmol, 62.5% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.87 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.86-8.32 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.78-3.60 (m, 11H), 3.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

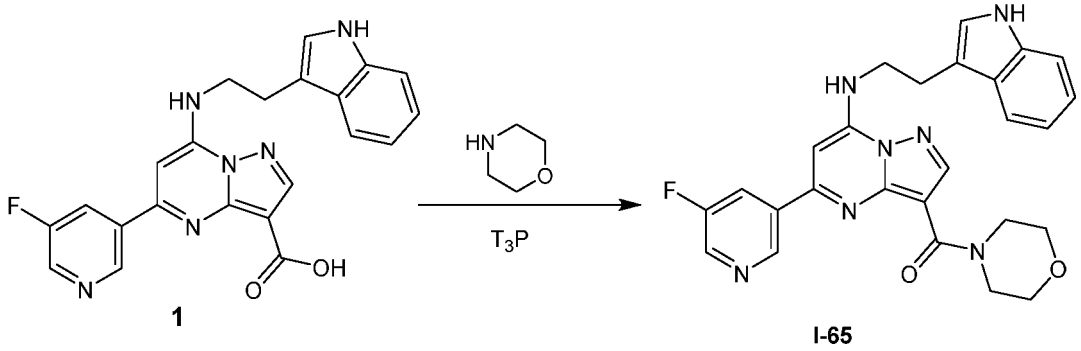
Ejemplo 64

Síntesis de I-65

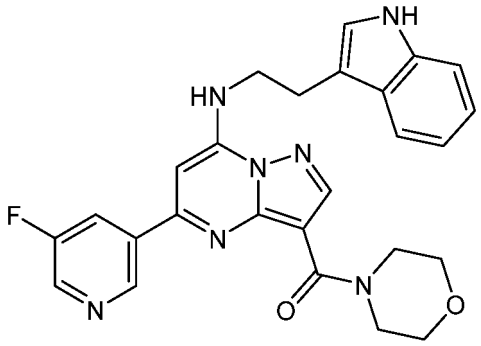


I-65

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-morfolino-metanona (I-65)**

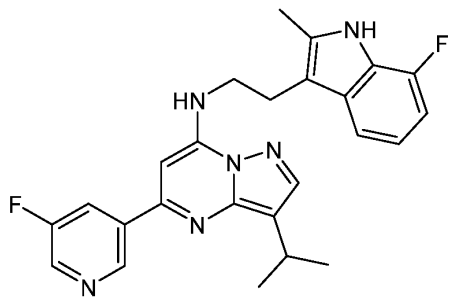


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (40 mg, 96.06 µmol, 1 *eq*) en piridina (3 mL) se le

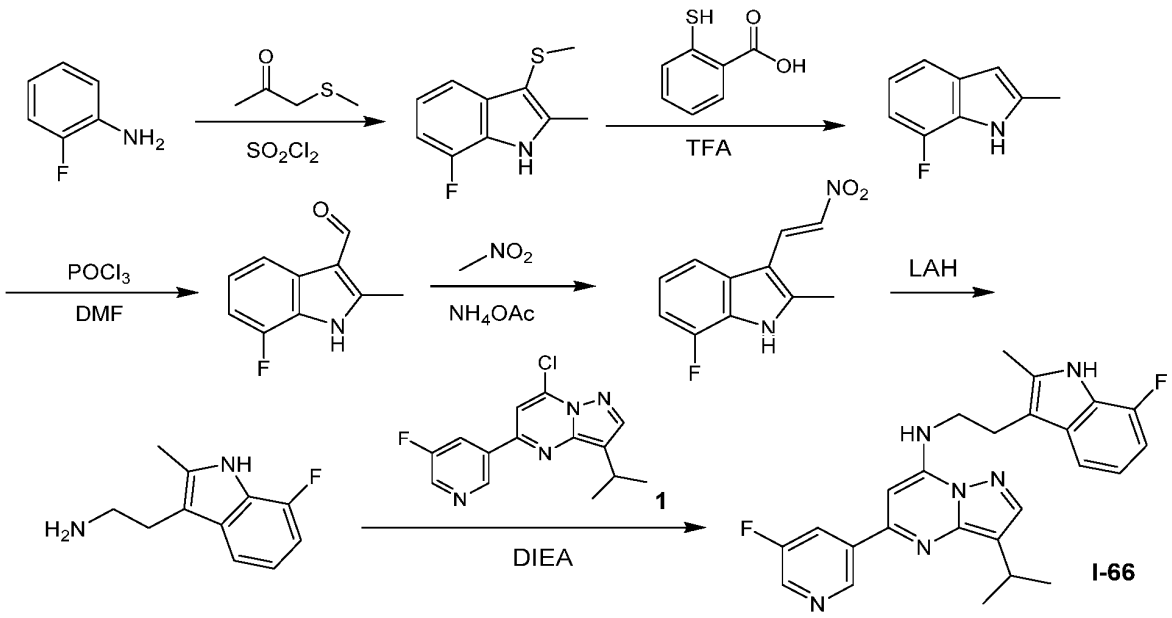
añadió T_3P (122.26 mg, 192.12 µmol, 114.26 µL, 50%, 2 *eq*) y morfolina (16.74 mg, 192.12 µmol, 16.91 µL, 2.0 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10 µm; fase móvil: [agua (0.05 % HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min) seguido de liofilización para producir [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-morfolino-metanona (19.50 mg, 32.66 µmol, 34.0% de rendimiento, 99.6% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71-8.59 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 8H), 3.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 486.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

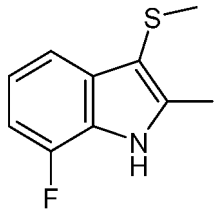
Síntesis de I-66



Esquema de reacción sintético:



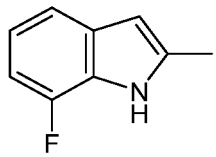
Paso 1: **7-fluoro-2-metil-3-metilsulfanil-1*H*-indol**



2-Fluoroanilina (0.9 g, 8.10 mmol, 782.61 10L, 1 *eq*) y 1-metilsulfanilpropan-2-ona (371.24 mg, 3.56 mmol, 0.44 *eq*) se introdujeron inicialmente en acetato de n-butilo (4 mL) y se enfriaron hasta -30°C bajo N_2. Se añadió por goteo una solución de cloruro de sulfurilo (437.28 mg, 3.24 mmol, 323.91 µl, 0.4 *eq*) en acetato de *n*-butilo (4 mL). La mezcla se agitó durante 2 ha -30°C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a 0°C, luego se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.34) para producir un producto 7-fluoro-2-metil-3-metilsulfanil-1*H*-indol (1 g, 4.56 mmol, 56.3% de rendimiento, 89.0% de pureza) como rojo- aceite café RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.8, 10.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 195.9 $[M+H]^+$.

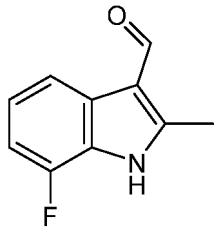
Paso 2: **7-fluoro-2-metil-1*H*-indol**



A una solución de 7-fluoro-2-metil-3-metilsulfanil-1*H*-indol (737.08 mg, 3.36 mmol, 1 *eq*) en TFA (8 mL) se le añadió ácido 2-sulfanilbenzoico (1.30 g, 8.40 mmol, 2.5 *eq*) La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.40) mostró que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL), luego se ajustó a Ph a 10 por NaOH ac. 1N, fue extraído con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.40) para producir 7-fluoro-2-metil-1*H*-indol (400 mg, 2.09 mmol, 62.3%

de rendimiento, 78.0% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.74 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* No se encontró la masa correcta.

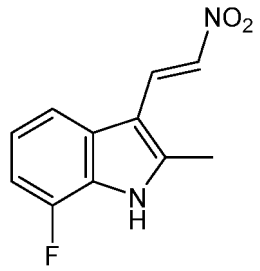
Paso 3: **7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído**



A una solución de DMF (10 mL) se le añadió $POCl_3$ (481.07 mg, 3.14 mmol, 291.56 µL, 2.0 *eq*) por goteo a -20°C durante un período de 10 min bajo N_2. Después de 1 h, se añadió 7-fluoro-2-metil-1*H*-indol (300 mg, 1.57 mmol, 1 *eq*) en DMF (2 mL) a la solución anterior durante la cual la temperatura se mantuvo por debajo de -20°C. La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. (50 mL), luego se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40) para producir 7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (200 mg, 936.93 µmol, 59.7% de rendimiento, 83.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 5.1,

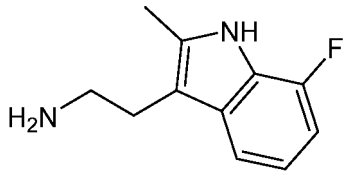
7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.9, 11.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 177.9 $[M+H]^+$.

Paso 4: **7-fluoro-2-metil-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol**



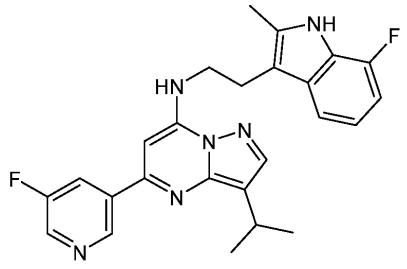
A una solución de 7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (200 mg, 936.93 µmol, 1 *eq*) en nitrometano (8 mL) se le añadió NH_4OAc (216.66 mg, 2.81 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un crudo que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.61) para producir 7-fluoro-2-metil-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (150 mg, 619.89 µmol, 66.2% de rendimiento, 91.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (br s, 1H), 8.32 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.2, 10.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 220.9 $[M+H]^+$.

Paso 5: **2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de 7-fluoro-2-metil-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (150 mg, 619.89 µmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió por goteo LAH (1 M en THF, 3.10 mL, 5 *eq*) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 mL), se inactivó mediante la adición de agua (0.05 mL), ac. NaOH (0.05 mL, 10% en agua) y agua (0.15 mL) en secuencia a 0°C. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida para dar una 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina bruta (100 mg, 436.97 µmol, 70.5% de rendimiento, 84.0% de pureza) como aceite amarillo que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.9, 11.4 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 193.2 $[M+H]^+$.

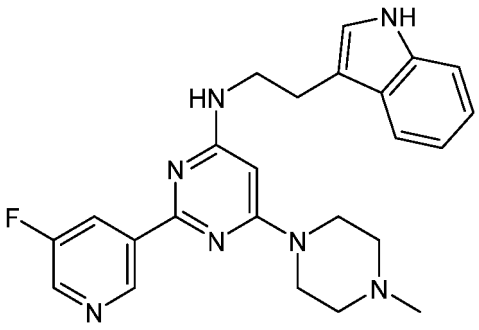
Paso 6: ***N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo (I-66)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40.82 mg, 137.59 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (53.35 mg, 412.76 µmol, 71.89 µL, 3.0 *eq*) y 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (37.78 mg, 165.11 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini 150x25x5µm; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 70%- 100%, 10 min) seguido de liofilización para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (20.36 mg, 45.36 µmol, 33.0% de rendimiento, 99.5% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J* = 4.6, 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.8, 11.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 447.2 $[M+H]^+$.

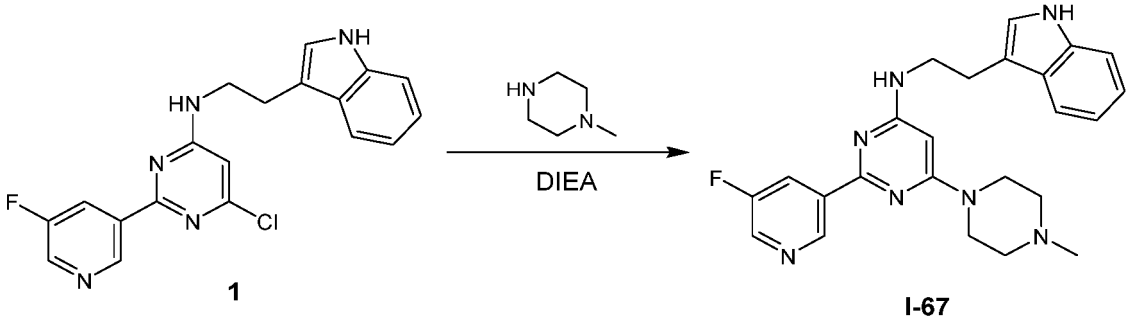
Ejemplo 66

Síntesis de I-67



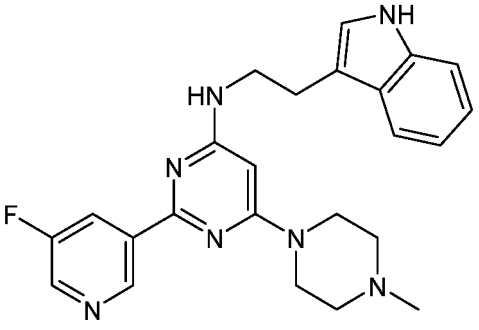
I-67

Esquema de reacción sintético:



1 **I-67**

Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina (I-67)**

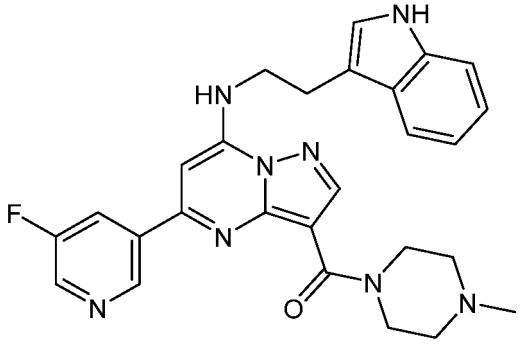


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (60 mg, 161.50 µmol, 1 *eq*) y 1-metilpiperazina (24.26 mg, 242.25 µmol, 26.87 µL, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (62.62 mg, 484.49

µmol, 84.39 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. La LC-MS mostró que quedaba el 83% del material de partida y se detectó el 17% del compuesto deseado. La mezcla se recogió en un tubo de microondas. Se añadió 1-metilpiperazina (500 mg, 5 mmol). La mezcla se purgó con N_2 durante 1 minuto. El tubo sellado se calentó a 150°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amoniaco v/v)-ACN]; B%: 42%-72%, 10 min), seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina (49.11 mg, 113.81 µmol, 70.5% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.59 (br s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.51 (br s, 4H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 432.2 $[M+H]^+$.

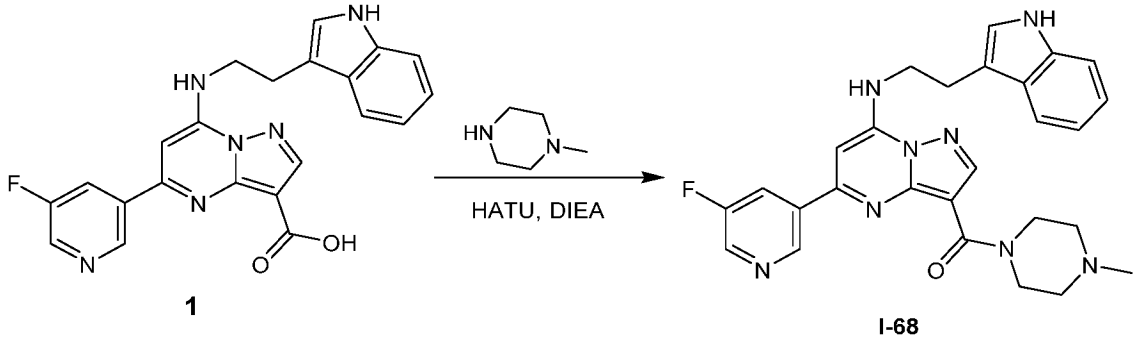
Ejemplo 67

Síntesis de I-68



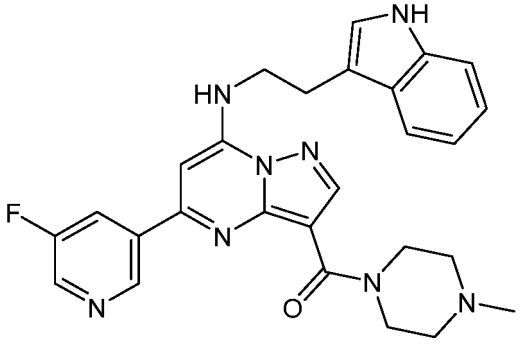
I-68

Esquema de reacción sintético:



1 **I-68**

Paso 1: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (I-68)**

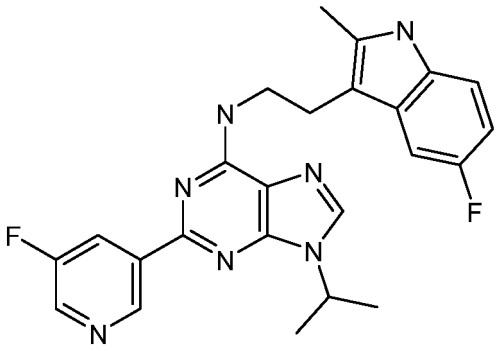


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 120.07 µmol, 1 *eq*) y 1-metilpiperazina

(18.04 mg, 180.11 µmol, 19.98 µL, 1.5 *eq*) en DCM (5 mL) se le añadió HATU (54.79 mg, 144.08 µmol, 1.2 *eq*) y DIEA (46.55 mg, 360.21 µmol, 62.74 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La LC-MS mostró que quedaba el 42% del material de partida y se detectó el 51% del compuesto deseado. Se añadieron 1-metilpiperazina (18.04 mg, 180.11 µmol, 19.98 µL, 1.5 *eq*), HATU (54.79 mg, 144.08 µmol, 1.2 *eq*), DIEA (46.55 mg, 360.21 µmol, 62.74 µL, 3.0 *eq*) y DMF (2 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v))-ACN]; B%: 36%-66%, 10 min), seguido de liofilización para producir [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (15.94 mg, 31.97 µmol, 26.6% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (br s, 4H), 3.19 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 499.2 $[M+H]^+$.

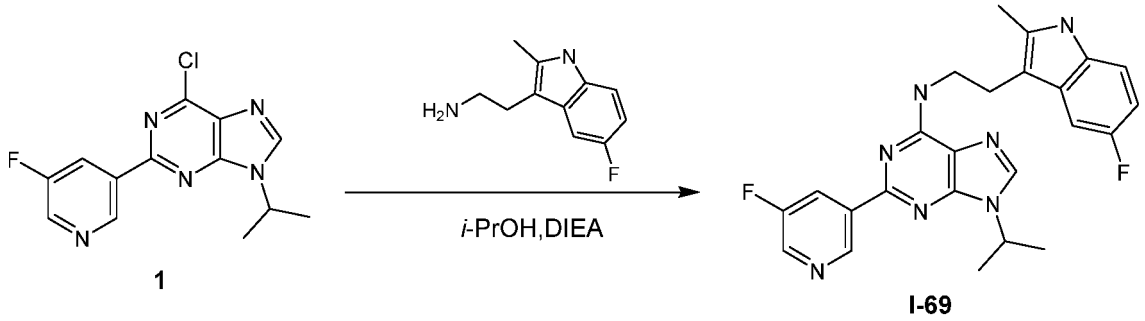
Ejemplo 68

Síntesis de I-69

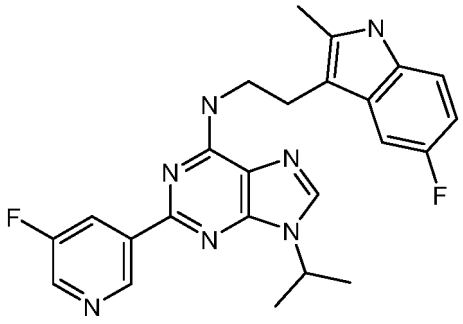


I-69

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-[2-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-amina (I-69)**

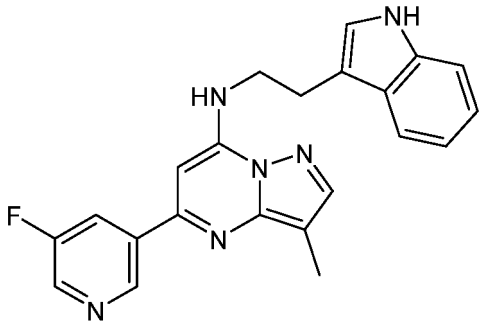


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (50 mg, 164.55 µmol, *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (106.33 mg, 822.73 µmol, 143.31 µL, 5 *eq*) y 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (37.96 mg, 197.46

µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%- 75%, 10 min) seguido de liofilización para producir *N*-[2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-amina (32.52 mg, 58.40 µmol, 35.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.15-6.94 (m, 2H), 6.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 448.0 $[M+H]^+$.

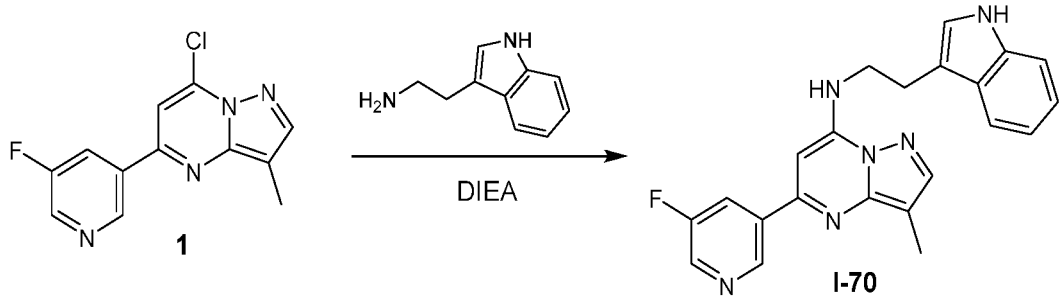
Ejemplo 69

Síntesis de I-70

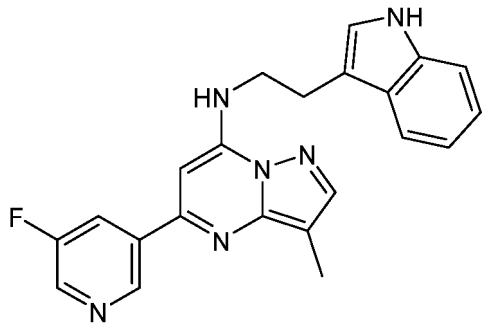


I-70

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-70)**

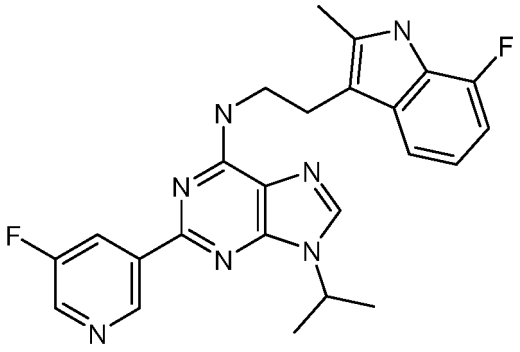


A una solución de 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (29.28 mg, 182.74 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (59.04 mg, 456.85 µmol, 79.57 µL, 3 *eq*) y 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 152.28 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *i*-PrOH para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B %: 35%-65%, 10 min) seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (32.43 mg, 65.15 µmol, 42.8%

de rendimiento, 99.6% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 387.0 $[M+H]^+$.

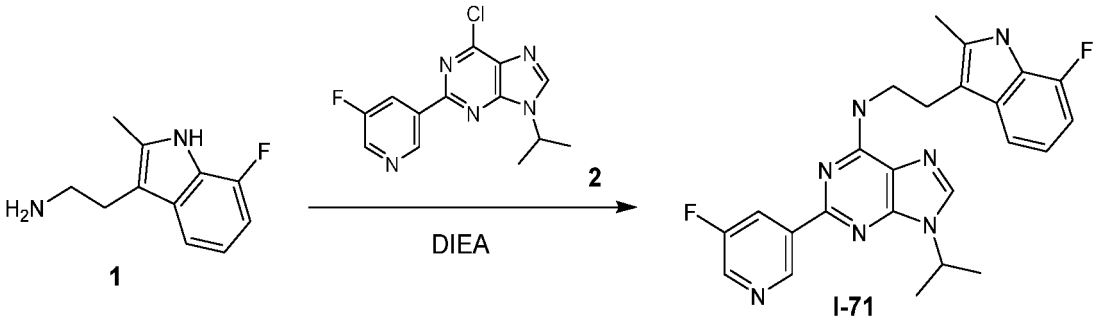
Ejemplo 70

Síntesis de I-71

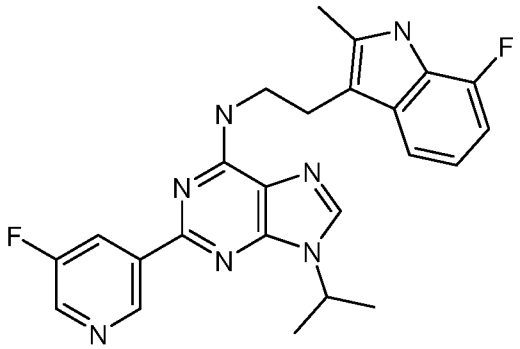


I-71

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina-6 -amina (I-71)**

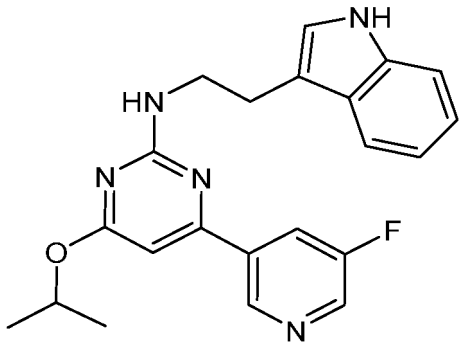


A una solución de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (41.67 mg, 137.12 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (53.16 mg, 411.37 µmol, 71.65 µL, 3.0 *eq*), 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (37.66 mg, 164.55 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150x25mmx10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 46%-76%, 10 min) seguido de liofilización para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-amina (27.83 mg, 49.98 µmol, 36.4% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.1, 2.9 Hz, 1H), 8.61-8.56 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (dt, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 7.9, 11.7 Hz, 1H), 5.03 (td, *J* = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.70

(d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 447.9 $[M+H]^+$.

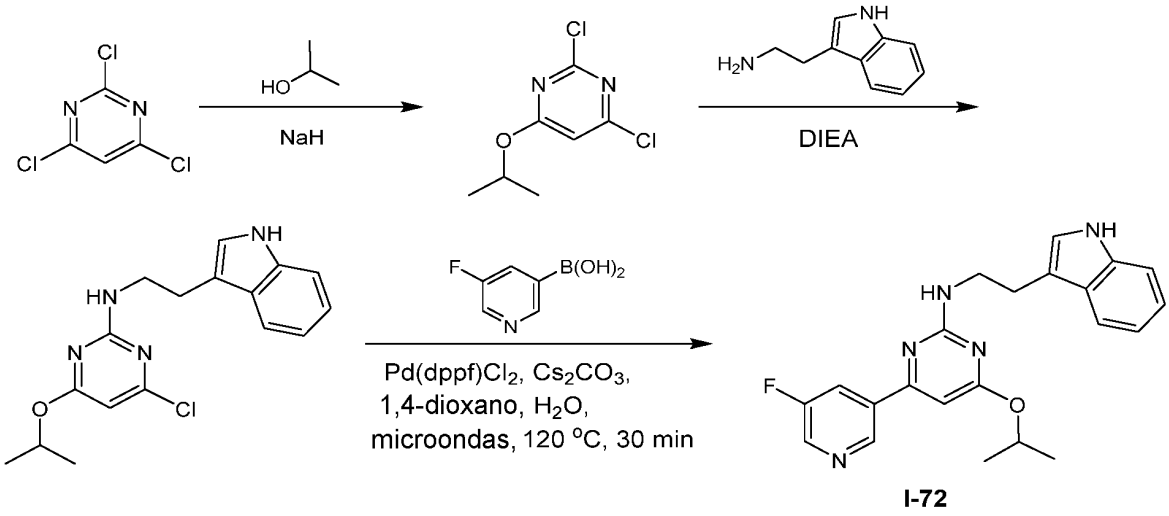
Ejemplo 71

Síntesis de I-72

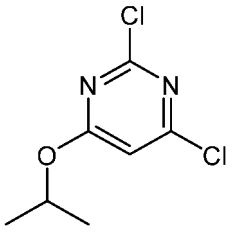


I-72

Esquema de reacción sintético:



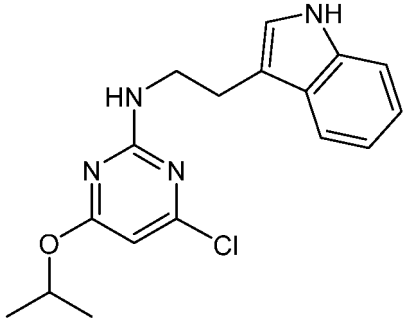
Paso 1: **2,4-dicloro-6-isopropoxi-pirimidina**



A una solución de *i*-PrOH (344.04 mg, 5.72 mmol, 438.27 µL, 1.05 *eq*) en THF (8 mL) se le agregó NaH (261.69 mg,

6.54 mmol, 60% en aceite mineral, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 2.4.6-tricloropirimidina (1 g, 5.45 mmol, 625.00 µl, 1.0 *eq*) a la solución anterior y la mezcla se agitó a 15°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se diluyó con agua (150 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 50/1, TLC: PE/EtOAc = 100/1, R_f = 0.20) para producir la mezcla 4,6-dicloro-2-isopropoxi-pirimidina (347 mg, cruda) y 2,4-dicloro-6-isopropoxi-pirimidina (173 mg, crudo) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00 (s, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 207.1, 209.1 $[M+H]^+$.

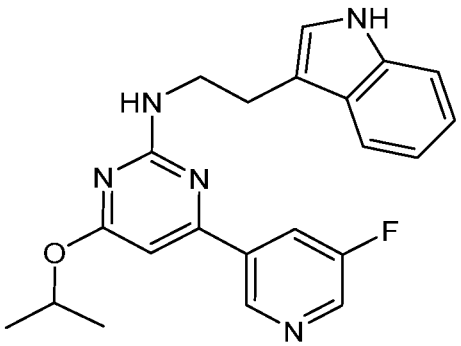
Paso 2: **4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina**



A una solución de (2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (680.92 mg, 4.25 mmol, 2.2 *eq*) y 2,4-dicloro-6-isopropoxi-

pirimidina (100 mg, 482.96 µmol, 0.25 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (749.01 mg, 5.80 mmol, 1.01 mL, 3.0 *eq*) y 4,6-dicloro-2-isopropoxi-pirimidina (200 mg, 965.92 µmol, 0.5 *eq*). La mezcla se agitó a 26°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_{f1} = 0.55, R_{f2} = 0.45) para producir 4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina (90 mg, 220.37 µ mol, 11.4% de rendimiento, 81.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 331.1, 332.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina (I-72)**

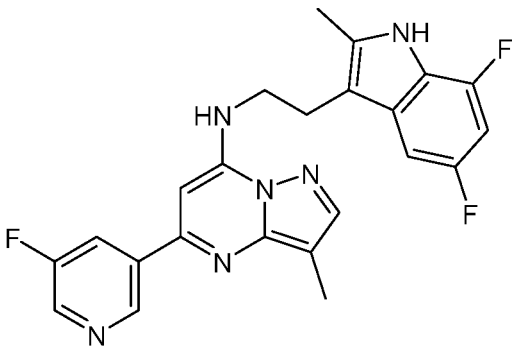


4-Cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina (90.00 mg, 220.37 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (62.10 mg, 440.73 µmol, 2 *eq*), Cs_2CO_3 (215.40 mg, 661.10 µmol, 3.0 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (16.12 mg, 22.04

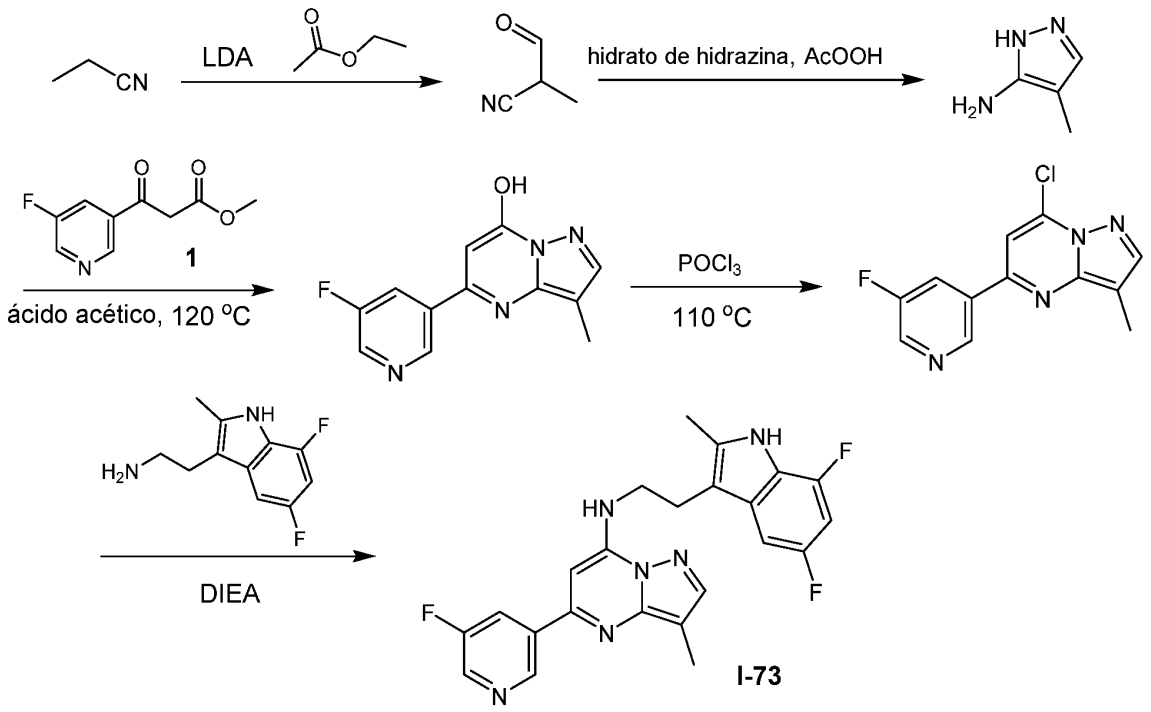
µmol, 0.1 *eq*) se introdujeron en un microondas tubo en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.6 mL). El tubo sellado se calentó a 120°C durante 30 min en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC prep (condición de HCl, columna: columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4um; fase móvil: [agua (HCl al 0.05%)-ACN]; B %: 37%-67%, 12 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 4-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina (52.48 mg, 104.79 µmol, 47.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

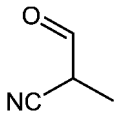
Síntesis de I-73



Esquema de reacción sintético:



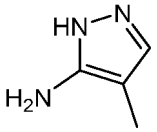
Paso 1: **2-metil-3-oxo-propanonitrilo**



A una solución de DIPA (1.84 g, 18.16 mmol, 2.57 mL, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le agregó *n*-BuLi (2.5 M en *n*-hexano, 7.63 mL, 1.05 *eq*). La mezcla se agitó a -65°C durante 30 min. La solución de propanonitrilo (1 g, 18.16 mmol, 1.30 mL, 1 *eq*) en THF (10 mL) se añadió a la mezcla anterior por goteo. La mezcla se agitó a -65°C durante 30 minutos en atmósfera de N_2. Se añadió por goteo una solución de formiato de etilo (1.41 g, 19.06 mmol, 1.53 mL, 1.05 *eq*) en THF (10 mL) y se agitó a -65°C durante 3 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45) mostró que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción

se inactivó mediante la adición de una solución de HCl 1 N (50 mL) a -65°C, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-metil-3-oxo-propanonitrilo (1.1 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. . RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.60 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

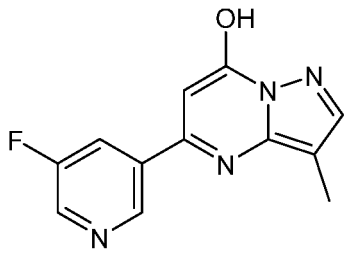
Paso 2: **4-metil-1*H*-pirazol-5-amina**



A una solución de 2-metil-3-oxo-propanonitrilo (1.1 g, 13.24 mmol, 1 *eq*) en EtOH (12 mL) se le añadieron AcOH (1.39 g, 23.17 mmol, 1.32 mL, 1.75 *eq*) e hidrazina (550.00 mg, 17.16 mmol, 620.77 µL, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10) mostró que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con solución de $NaHCO_3$ (100 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 100/1 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.75) para producir el compuesto 4-metil-1*H*-pirazol-5-amina (230 mg, 2.37 mmol, rendimiento del 17.9%,

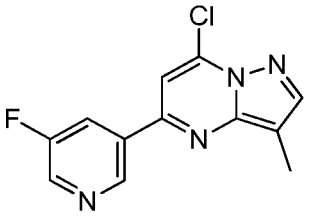
crudo) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (s, 1H), 1.94-1.92 (m, 3H).

Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



A una solución de 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (400 mg, 1.99 mmol, 1 equiv.) En AcOH (6 mL) se le añadió 4-metil-1*H*-pirazol-5- amina (230 mg, 2.37 mmol, 1.19 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (500 mg, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. ES-LCMS *m/z* 245.2 $[M+H]^+$.

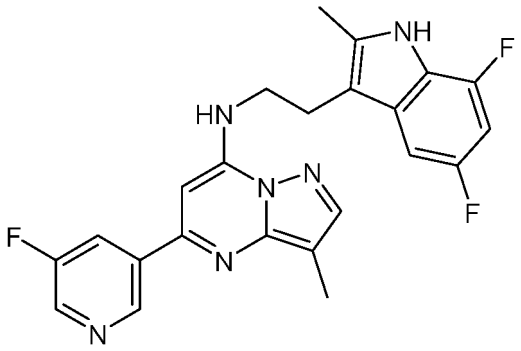
Paso 4: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (500 mg, 655.14 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (5 mL) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida para eliminar $POCl_3$. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40) para producir 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (145 mg, 552.02 µmol, 84.3% de rendimiento, 100.0% de pureza) como sólido amarillo RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.8, 9.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.47 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 262.9, 264.9 $[M+H]^+$.

Paso 5: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(2,5,7-trifluoro-1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-73)**

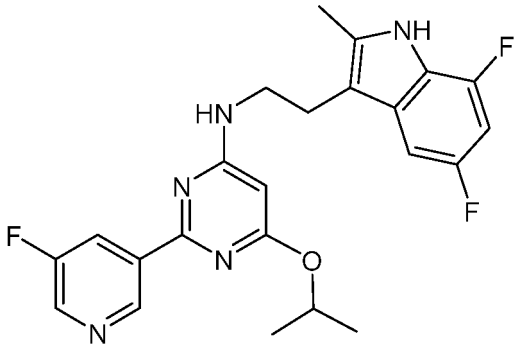


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 152.28 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (157.45 mg, 1.22 mmol, 212.19 µL, 8.0 *eq*) y 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (54.87 mg, 182.74 µmol, 1.2 *eq*, sal de ácido oxálico). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna:

Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% de HCl)-ACN]; B%: 42 %-62%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir el compuesto 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(2,5,7-trifluoro-1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (15.56 mg, 27.91 µmol, rendimiento del 18.3%, pureza del 98.6%, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 1H), 6.44 (ddd, *J* = 2.2, 9.5, 11.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$.

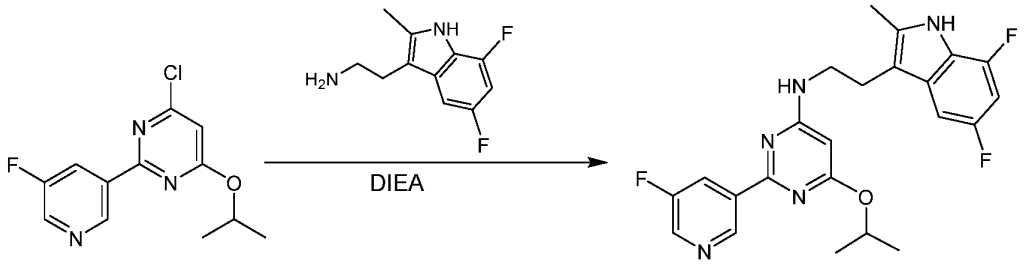
Ejemplo 73

Síntesis de I-74



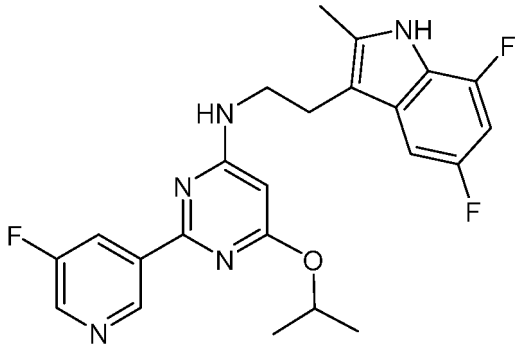
I-74

Esquema de reacción sintético:



I-74

Paso 1: ***N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidin-4-amina (I-74)**

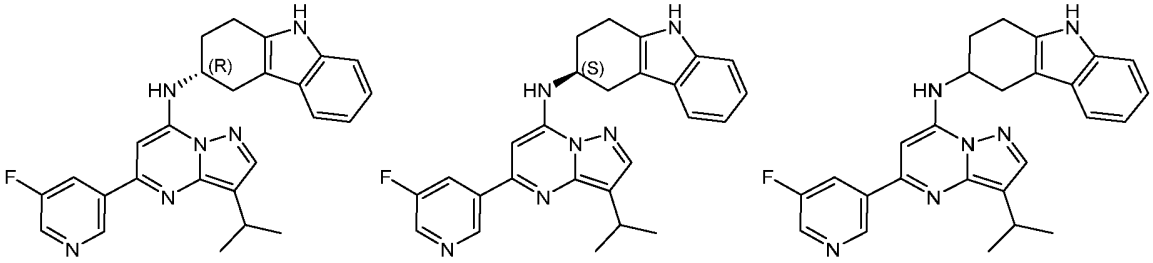


4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina (90 mg, 322.77 µmol, 1.0 *eq*), 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (145.37 mg, 484.15 µmol, 1.5 *eq*, sal de ácido oxálico) y DIEA (333.71 mg, 2.58 mmol, 449.75 µL, 8 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se tomaron en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 150°C durante 6 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50) y luego re-purificado por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 10min) y la fracción deseada fue liofilizado para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidin-4-amina (26.48 mg, 48.07 µmol, 14.9% de rendimiento, 100% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.71 (d,

J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 442.2 $[M+H]^+$.

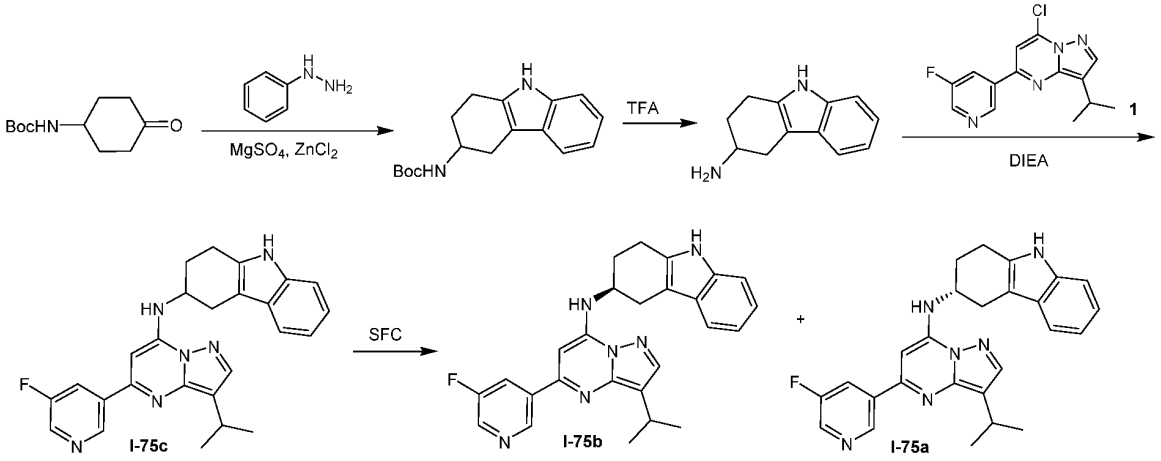
Ejemplo 74

Síntesis de I-75a, I-75b e I-75c

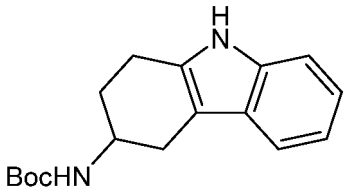


I-75a **I-75b** **I-75c**

Esquema de reacción sintético:



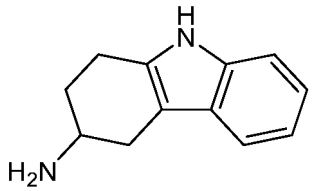
Paso 1: ***N*-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato de terc-butilo**



A una solución de *N*-(4-oxociclohexil)carbamato de

terc-butilo (1 g, 4.69 mmol, 1.00 mL, 1 *eq*) en DCM (30 mL) se agregó $MgSO_4$ (564.38 mg, 4.69 mmol, 1eq) y fenilhidrazina (507.05 mg, 4.69 mmol, 460.96 µL, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 28°C durante 2 h. Luego, el $MgSO_4$ se separó por filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida. El aceite café resultante se disolvió en tolueno (20 mL), se añadió $ZnCl_2$ (3.20 g, 23.44 mmol, 5 *eq*), la mezcla se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.30) para producir compuesto *N*-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato de terc-butilo (700 mg, 1.96 mmol, 41.7% de rendimiento, 80.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.57-2.31 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 231.1 $[M-t-Bu + H]^+$.

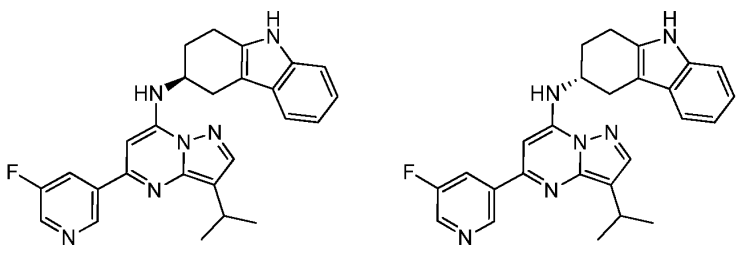
Paso 2: **2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



A una solución de *N*-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il)carbamato de terc-butilo (700 mg, 1.96 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (3.08) g, 27.01 mmol, 2.0 mL, 13.81

eq). La mezcla se agitó a 28°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0) indicó que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se diluyó con agua (30 mL), pH ajustado = 10 en solución de NaOH al 1%. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (400 mg, 1.80 mmol, 92.3% de rendimiento, 84.0% pureza) se obtuvo como un sólido café negro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 187.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **(3S)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-75b) y (3*R*)-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-75a)**

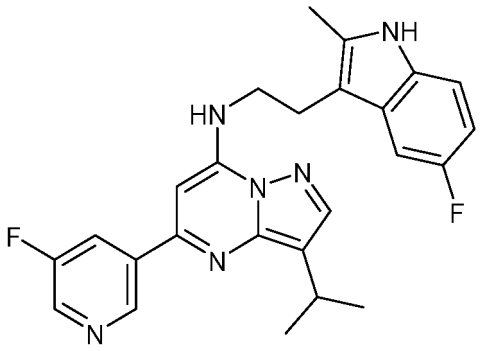


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (153.06 mg, 515.96 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (200.05 mg, 1.55 mmol, 269.60 µL, 3.0 *eq*) y 2.3.4.9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (145.09 mg, 654.35 µmol, 1.27 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.80). Los compuestos se separaron por SFC (condición: columna: AD (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 45%-45%, min). La solución después de la separación se concentró para proporcionar los productos brutos que se purificaron mediante HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60 %-90%, 12 min), seguido de liofilización para producir un enantiómero (36.18 mg, 65.79 µmol, 12.8% de rendimiento, 100.0% de pureza, sal 3HCl) (Rt = 4.768 min, ee% = 100.0 y $[\alpha]^{29}_D$ = -3.430 (*i*-ProH, c = 0.107 g/100 mL)) como un sólido amarillo; RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08-6.93 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.18-2.93 (m, 3H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.2 $[M+H]^+$; y el otro enantiómero (36.49 mg, 66.36 µmol, 12.9% de rendimiento, 100.0%

de pureza, sal 3HCl) (Rt = 5.778 min, ee% = 96.4 y $[\alpha]^{29}_{D}$ = +3.121 (*i*-ProH, c = 0.104 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 3H), 2.43-2.24 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

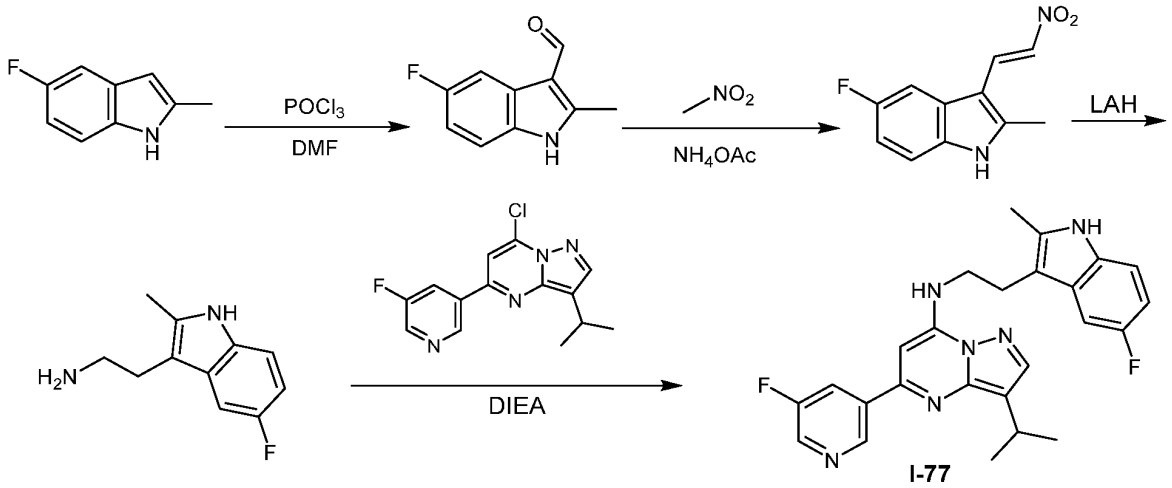
Ejemplo 75

Síntesis de I-77

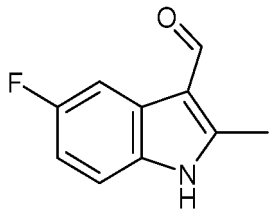


I-77

Esquema de reacción sintético:

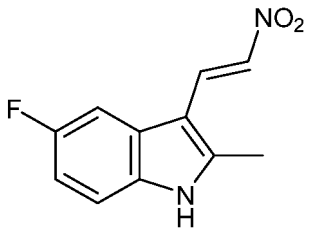


Paso 1: **5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído**



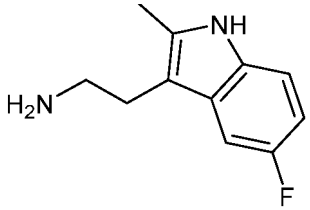
A DMF (40 mL) se le añadió $POCl_3$ (4.11 g, 26.82 mmol, 2.49 mL, 2 *eq*) por goteo a -20°C durante un período de 10 minutos en atmósfera de N_2. Después de agitarse durante 1 h, se le añadió 5-fluoro-2-metil-1*H*-indol (2 g, 13.41 mmol, 1 *eq*) a la solución anterior durante la cual la temperatura se mantuvo por debajo de -20°C. La mezcla de reacción se calentó a 15°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.67) para producir 5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (1.3 g, 5.73 mmol, 42.7% de rendimiento, 78.1% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08-6.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 178.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5-fluoro-2-metil-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol**



A una solución de 5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (1.1 g, 4.85 mmol, 1 *eq*) en nitronetano (45 mL) se le añadió NH_4OAc (1.12 g, 14.54 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el nitronetano. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-fluoro-2-metil-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (0.92 g, crudo) como un sólido café. que se usó en el siguiente paso sin más purificación; ES-LCMS *m/z* 221.0 $[M+H]^+$.

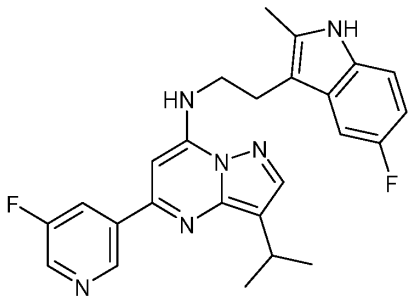
Paso 3: **2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de 5-fluoro-2-metil-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (1.40 g, 6.36 mmol, 1 equiv.) en THF (30 mL) se le añadió LAH (1 M, 31.79 mL, 5 *eq*) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla

de reacción se diluyó con THF (10 mL) y luego se inactivó mediante agua de adición (1.4 mL), NaOH al 10% (1.4 mL) y agua (4.2 mL) en secuencia a 0°C. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (1.0 g, crudo) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.14 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 5.0, 9.1 Hz, 1H), 2.85- 2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: **N-[2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-77)**

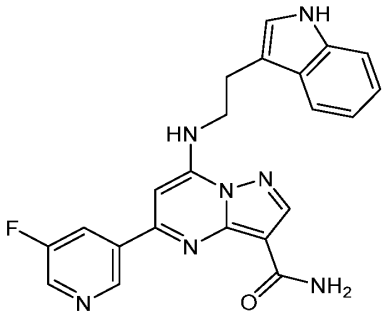


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (64.30 mg, 216.75 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (140.07 mg, 1.08 mmol, 188.77 µL, 5 *eq*) y 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (50 mg, 260.10 µmol, 1.2 *eq*) La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *i*-PrOH para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25

mm*10um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 50%-80%, 7min). seguido de liofilización para producir *N*-[2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (17.49 mg, 31.46 µmol, 14.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 6.59 (*J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 447.1 $[M+H]^+$.

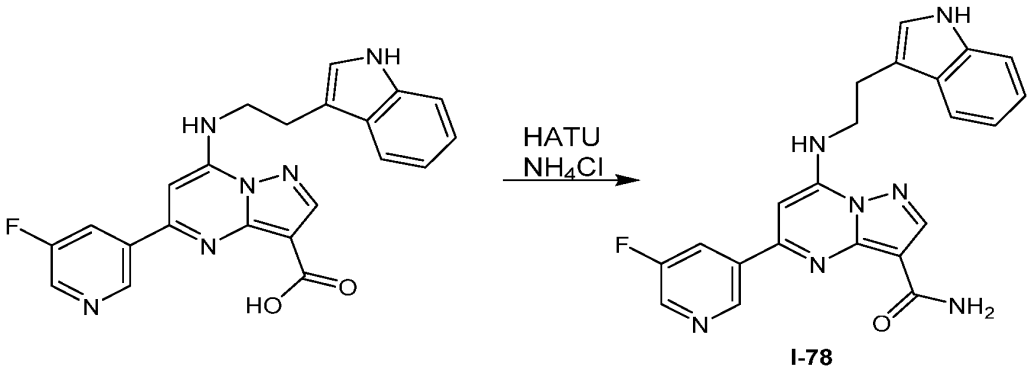
Ejemplo 76

Síntesis de I-78



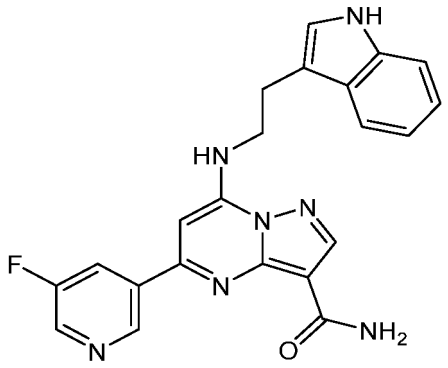
I-78

Esquema de reacción sintético:



I-78

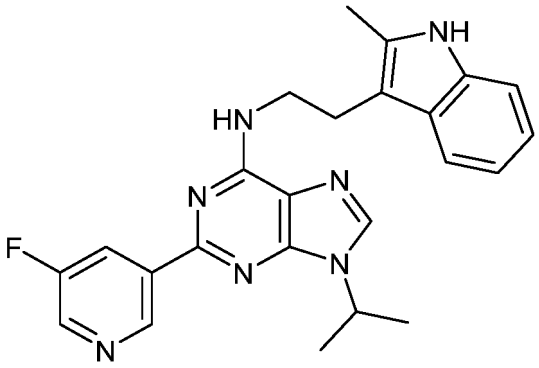
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (I-78)**



Una mezcla de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (35 mg, 84.05 µmol, 1 *eq*), HATU (63.92 mg, 168.10 µmol, 2 *eq*), DIEA (32.59 mg, 252.16 µmol, 43.92 µL, 3 *eq*) y NH_4Cl (13.49 mg, 252.16 µmol, 3 *eq*) en DMF (5 mL) se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 36%-56%, 10 min), liofilizado para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (16.47 mg, 31.08 µmol, 37.0% de rendimiento, 99.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$.

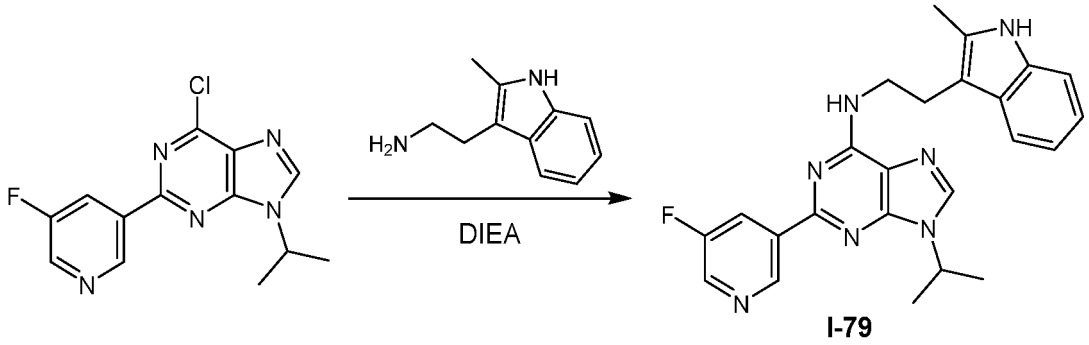
Ejemplo 77

Síntesis de I-79



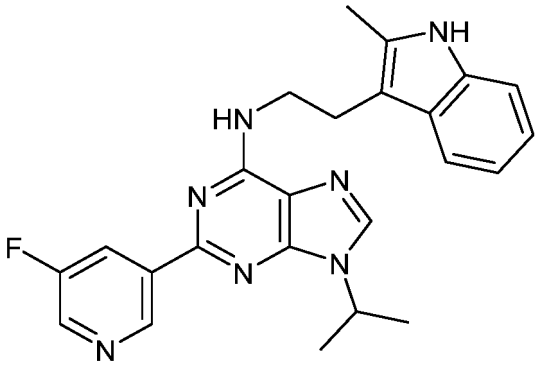
I-79

Esquema de reacción sintético:



I-79

Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]purin-6-amina (I-79)**

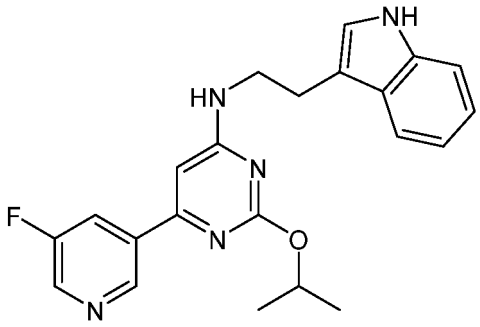


Una mezcla de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purina (52.08 mg, 171.40 µmol, 1 *eq*), 2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilo)etanamina (29.87 mg, 171.40 µmol, 1 *eq*) y DIEA (66.46 mg, 514.21 µmol, 89.57 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se

agitó a 55°C durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 42 %-72%, 12min) seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-*N*-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]purin-6-amina (18.99 mg, 34.91 µmol, 20.4% de rendimiento, 99.1% de pureza, 3 sal de HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.27-9.11 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.13-5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.53 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.53 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 430.2 $[M+H]^+$.

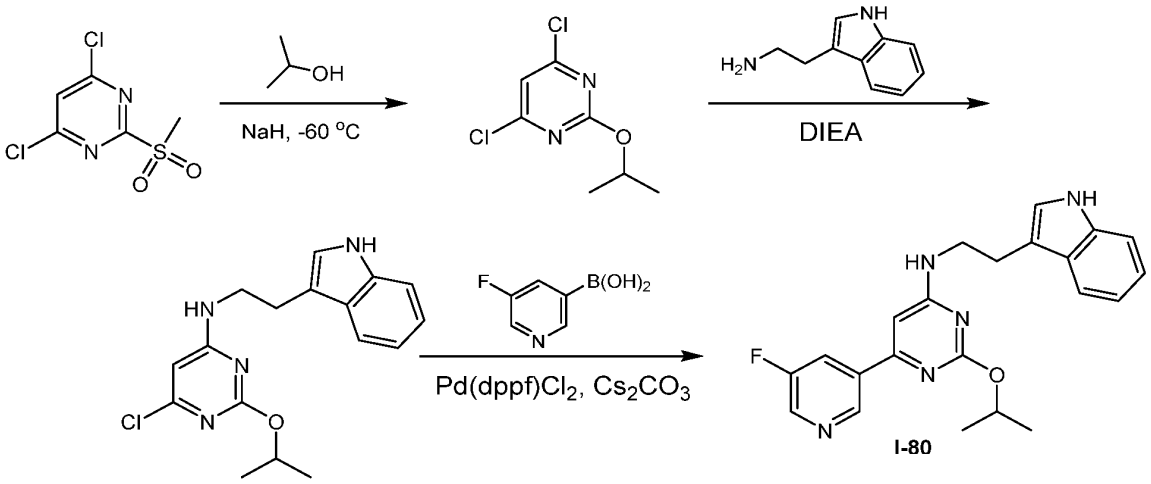
Ejemplo 78

Síntesis de I-80

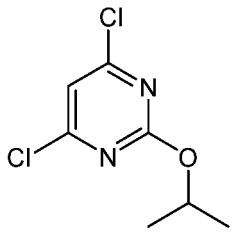


I-80

Esquema de reacción sintético:



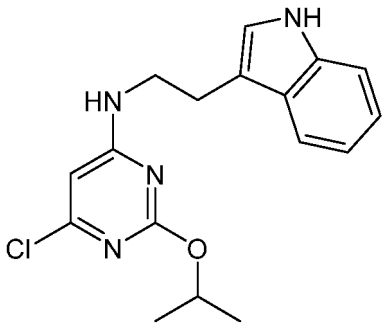
Paso 1: **4,6-dicloro-2-isopropoxi-pirimidina**



A una suspensión de NaH (248.00 mg, 6.20 mmol, 60% en aceite mineral, 1.41 *eq*) en THF seco (10 mL) se le agregó *i*-PrOH (277.91 mg, 4.62 mmol, 354.03 µL, 1.05 *eq*) en baño de hielo y atmósfera de N_2. Después de agitarse durante 30 minutos, la suspensión se enfrió a -60°C y se añadió 4,6-dicloro-2-metilsulfonil-pirimidina (1 g, 4.40 mmol, 625.00 µL, 1.0 *eq*) en THF seco (10 mL) por goteo y mantuvo la temperatura por debajo de -55°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -55°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) lentamente y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir 4,6-dicloro-2-

isopropoxi-pirimidina (565 mg, 2.56 mmol, 58.2% de rendimiento, 94% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.02-6.96 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 206.9, 208.9 $[M+H]^+$.

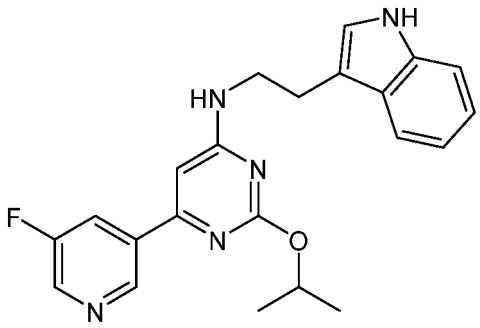
Paso 2: **6-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-isopropoxi-pirimidin-4-amina**



A una solución de 4,6-dicloro-2-isopropoxi-pirimidina (200 mg, 907.96 µmol, 0.5 *eq*) en *i*-PrOH (6 mL) se le añadió DIEA (704.07 mg, 5.45 mmol, 948.88 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (329.00 mg, 2.05 mmol, 1.13 *eq*). La mezcla se agitó a 26°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para producir 6-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-isopropoxi-pirimidin-4-amina (290 mg, 841.57 µmol, 46.3% de rendimiento, 96% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.24 (dt, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.12

(m, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 330.9, 332.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-isopropoxi-pirimidin-4-amina (I-80)**

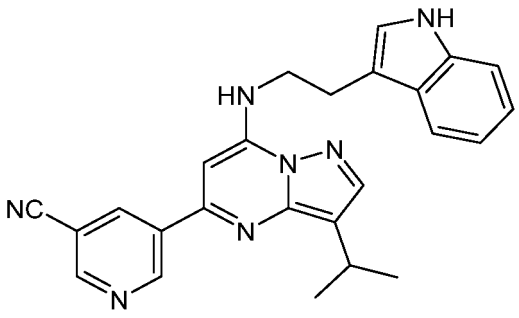


6-Cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-isopropoxi-pirimidin-4-amina (90 mg, 261.18 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (92.00 mg, 652.94 µmol, 2.5 *eq*), Cs_2CO_3 (255.29 mg, 783.53 µmol, 3.0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (19.11 mg, 26.12 µmol, 0.1 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en agua (1.2 mL) y 1,4-dioxano (6 mL). El tubo sellado se calentó a 120°C durante 30 min en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl, columna: columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-isopropoxi-pirimidin-4-amina (43.81 mg, 87.48 µmol, 33.5% de rendimiento, 100% de

pureza, 3 sal de HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CD_3OD+Na_2CO_3$) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.0 $[M+H]^+$.

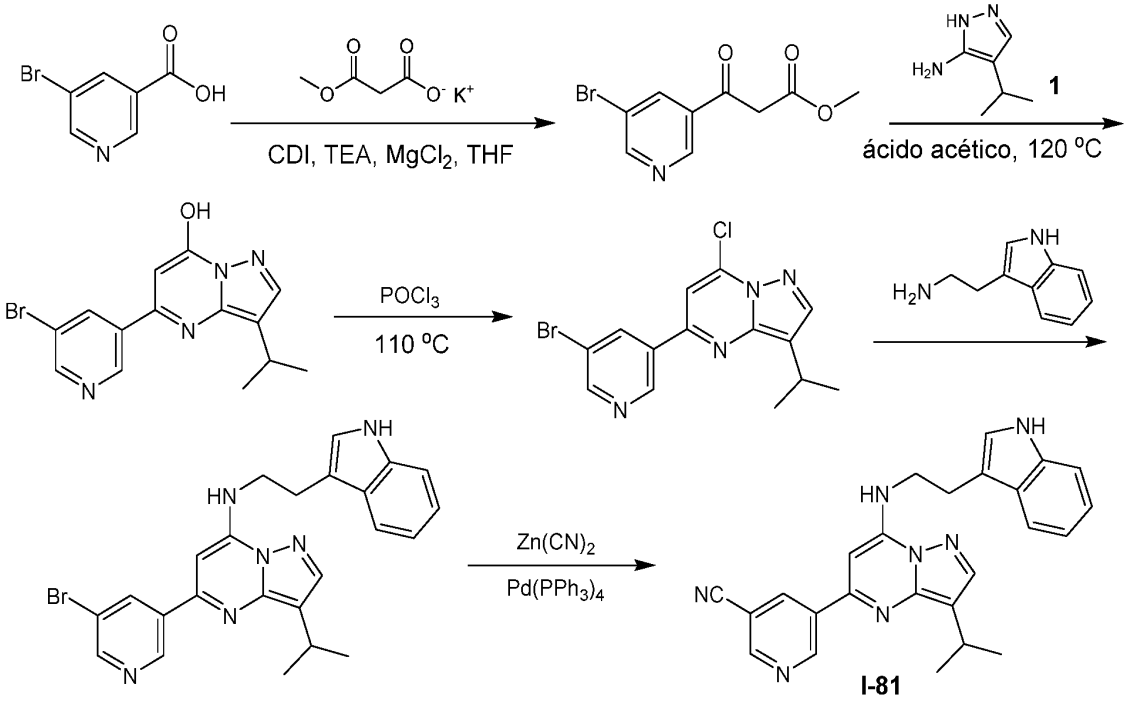
Ejemplo 79

Síntesis de I-81

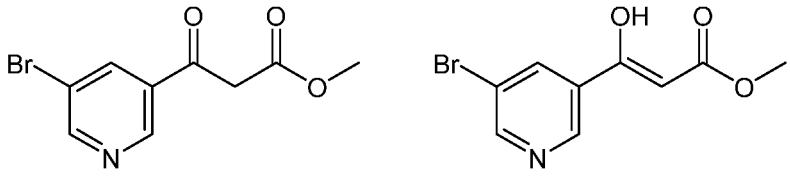


I-81

Esquema de reacción sintético:

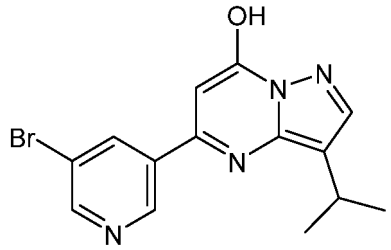


Paso 1: **3-(5-bromo-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo**



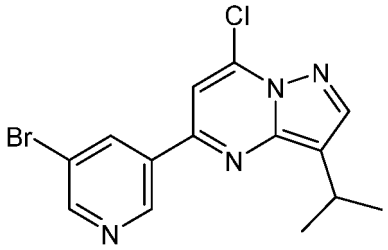
Una mezcla de ácido 5-bromopiridin-3-carboxílico (1 g, 4.95 mmol, 1 *eq*) y CDI (1.20 g, 7.43 mmol, 1.5 *eq*) en THF (10 mL) se agitó a 20°C durante 1 h, TEA (500.93 mg, 4.95 mmol, 689.03 µL, 1 *eq*), la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h, luego se añadieron (3-metoxi-3-oxo-propanoil)oxipotasio (1+) (1.55 g, 9.90 mmol, 2 *eq*) y $MgCl_2$ (942.66 mg, 9.90 mmol, 406.32 µL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 11 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 2 con HCl 2 N, se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 10/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.58) para producir 3-(5-bromo-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (554 mg, 1.50 mmol, 30.4% de rendimiento, 70% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07-9.06 (m, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 259.9, 261.9 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



Una mezcla de 3-(5-bromo-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (300 mg, 813.74 µmol, 1 *eq*) y 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (122.23 mg, 976.49 µmol, 1.2 *eq*) en AcOH (10 mL) se agitó a 120°C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (450 mg, crudo) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99-8.88 (m, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 333.0, 335.0 $[M+H]^+$.

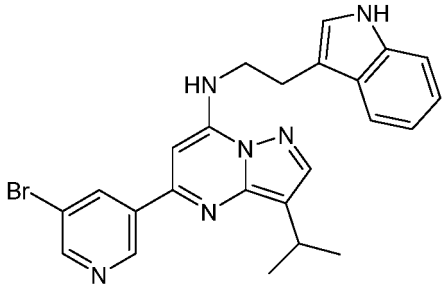
Paso 3: **5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 5-(5-bromo-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (450 mg, 1.35 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (8.2 g, 53.48 mmol, 4.97 mL, 39.60 *eq*) se agitó a 110°C

durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 10/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.58) para producir 5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (331 mg, 847.20 µmol, 62.7% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 350.9, 352.9 $[M+H]^+$.

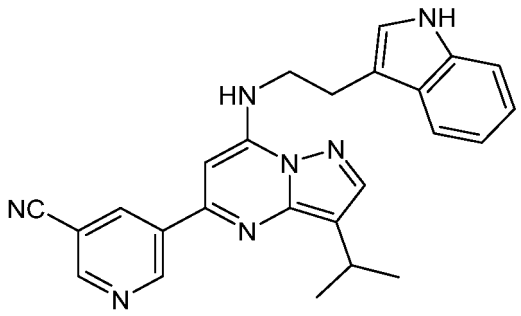
Paso 4: **5-(5-bromo-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7 -amina**



Una mezcla de 5-(5-bromo-3-piridil)-7-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 153.57 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (36.91 mg, 230.36 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (59.54 mg, 460.71 µmol, 80.25 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por TLC preparativa (SiO2, PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.28) para producir 5-(5-bromo-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (70 mg, 117.80 µmol, 76.7% de

rendimiento, 80% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 474.9, 476.9 $[M+H]^+$.

Paso 5: **5-[7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (I-81)**

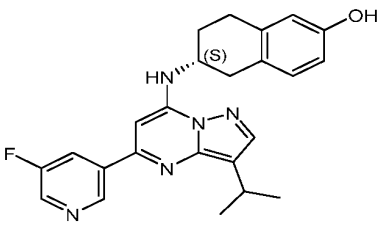


Una mezcla de 5-(5-bromo-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (70 mg, 117.80 µmol, 1 *eq*), $Pd(PPh_3)_4$ (13.61 mg, 11.78 µmol, 0.1 *eq*) y Zn (CN) 2 (27.67 mg, 235.60 µmol, 2 *eq*) en DMF (5 mL) se desgasificó y purgado con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 85°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 60%- 90%, 10 min) para producir 5-[7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-3-isopropil-

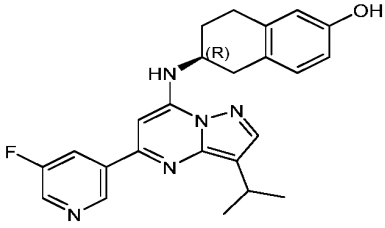
pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]piridin-3-carbonitrilo (18.46 mg, 43.72 µmol, 37.1% de rendimiento, 99.819% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 422.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

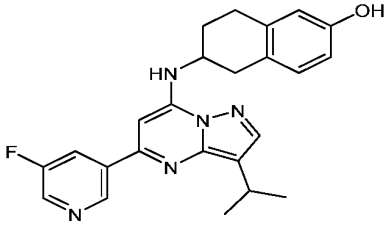
Síntesis de I-82a, I-82b e I-82c



I-82a

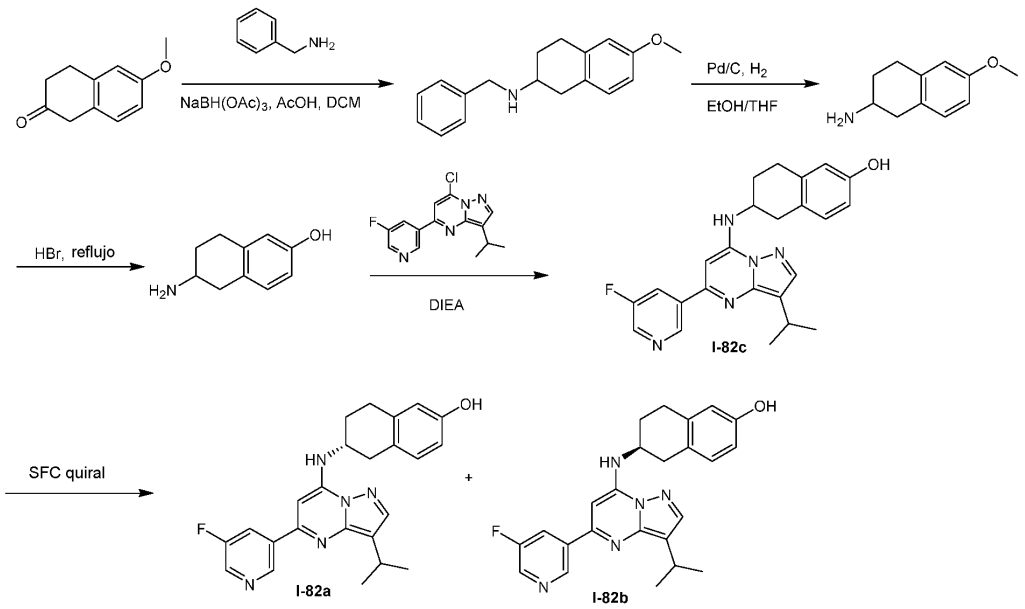


I-82b

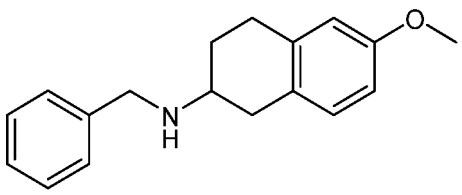


I-82c

Esquema de reacción sintético:

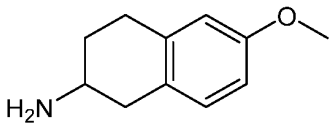


Paso 1: ***N*-bencil-6-metoxi-tetralin-2-amina**



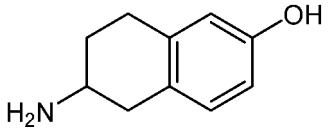
A una solución de 6-metoxitetralin-2-ona (300 mg, 1.70 mmol, 1 *eq*) en DCM anhidro (5 mL) se le añadió fenilmetanamina (182.43 mg, 1.70 mmol, 185.58 µL, 1 *eq*), AcOH (102.23 mg, 1.70 mmol, 97.37 µL, 1 *eq*) y NaBH (OAc) 3 (541.24 mg, 2.55 mmol, 1.5 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Aq. Se añadió NaOH (1 M, 20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.67) para dar *N*-bencil-6-metoxi-tetralin-2-amina (255 mg, 883.18 µmol, 51.88% de rendimiento, 92.6% de pureza) como aceite café. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.38-7.28 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.64- 2.50 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 268.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **6-metoxitetralin-2-amina**



A una solución de *N*-bencil-6-metoxi-tetralin-2-amina (255 mg, 883.18 µmol, 1 *eq*) en EtOH anhidro (10 mL) y THF anhidro (10 mL) se le añadió Pd/C (10%, 255 mg) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H2 durante 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (3.5 kg/cm^2 (50 psi)) a 50°C durante 8 h. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto de 6-metoxitetralin-2-amina (210 mg, 874.40 µmol, 99.0% de rendimiento, 73.8% de pureza) como un aceite negro que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.10 (ddt, *J* = 3.3, 5.1, 10.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 4.1, 15.5 Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.49 (dd, *J* = 9.8, 15.5 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 178.3 $[M+H]^+$.

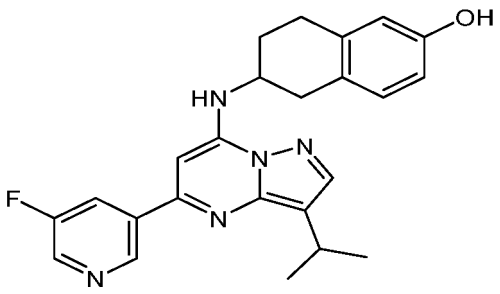
Paso 3: **2-aminotetralin-6-ol**



Una solución de 6-metoxitetralin-2-amina (210 mg, 874.39 µmol, 1 *eq*) en solución de HBr (5 mL) se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla se concentró para dar el producto bruto 2-aminotetralin-6-ol (195 mg, 350.66 µmol, 40.10% de rendimiento, 43.9% de pureza, HBr) como un sólido café que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd,

J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 5.1, 8.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 10.1, 15.4 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$.

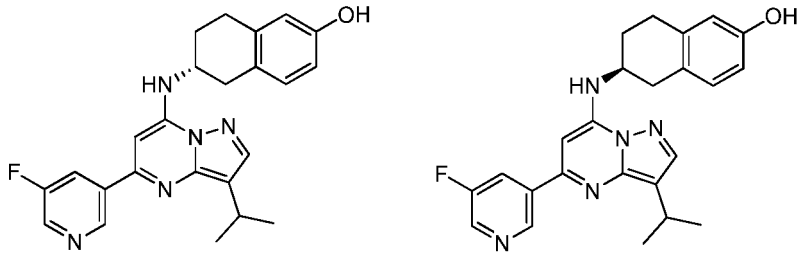
Paso 4: **2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 337.09 µmol, 1 *eq*) en *i*-prOH (5 mL) se le añadió DIEA (130.70 mg, 1.01 mmol, 176.14 µL, 3 *eq*) y 2-aminotetralin-6-ol (150.39 mg, 404.51 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 3 h en microondas bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para eliminar el solvente. Se añadió H_2O (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60) para dar 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (78 mg,

184.97 µmol, 54.9% de rendimiento, 99.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61-6.53 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.0 $[M+H]^+$.

Paso 5: **(2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (I-82b) y (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (I-82a)**

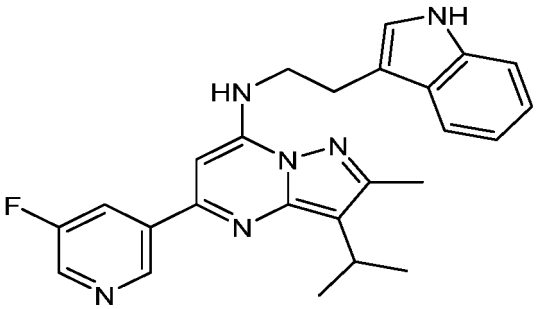


2-[[5-(5-Fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (78 mg, 184.97 µmol, 1 *eq*) se separó por SFC (columna: AD (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 40%-40%, min). La solución después de la separación se concentró para proporcionar los productos brutos que se purificaron por HPLC preparativa (MeCN/H_2O como eluyentes, condición ácida, Instrumento: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um/Fase móvil: agua (HCl al 0.05%)-ACN/Gradiente: B de 55% a 85% en 12 min/Velocidad de flujo: 25 mL/min), seguido de liofilización

para producir un enantiómero (24.75 mg, 50.47 µmol, 27.3% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl, SFC: TR = 5.168 min, ee = 100%, O: $[\alpha]^{26.6}_{D}$ = 167.660) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.61-6.55 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 4.6, 15.4 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.07 (dq, *J* = 5.5, 11.8 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.0 $[M+H]^+$; y el otro enantiómero (26.47 mg, 53.98 µmol, 29.2% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl, SFC: TR = 5.742 min, ee = 100%, OR: $[\alpha]^{26.8}_{D}$ = -167.394) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (td, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.62-6.54 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.07 (tdd, *J* = 5.6, 11.6, 17.7 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.0 $[M+H]^+$.

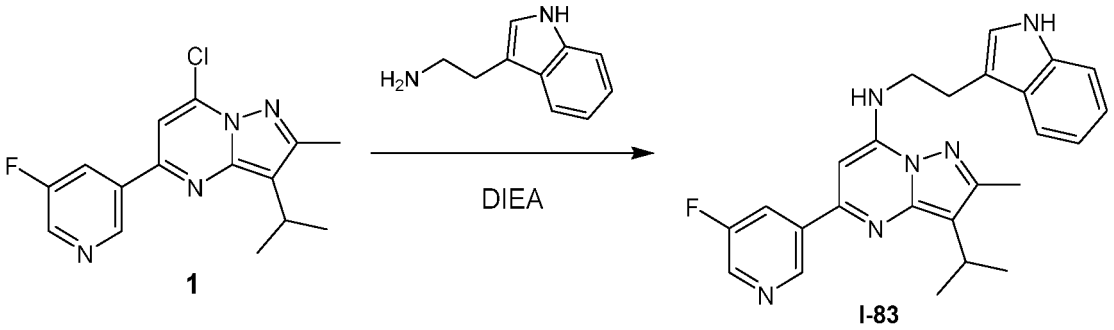
Ejemplo 81

Síntesis de I-83

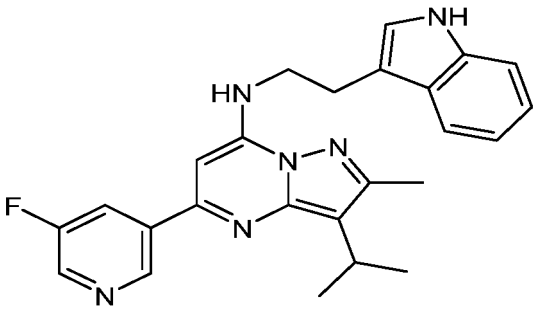


I-83

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-83)**

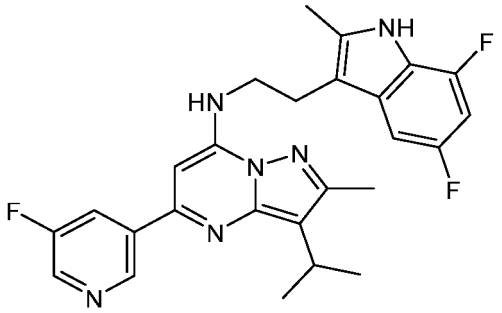


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 160.79 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (25.76 mg, 160.79 µmol, 1 *eq*) y DIEA (62.34 mg, 482.37 µmol, 84.02 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se agitó a 80°C durante 2°C h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80 %, 12min) para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (41.24 mg, 76.67 µmol, 47.7% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como

un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

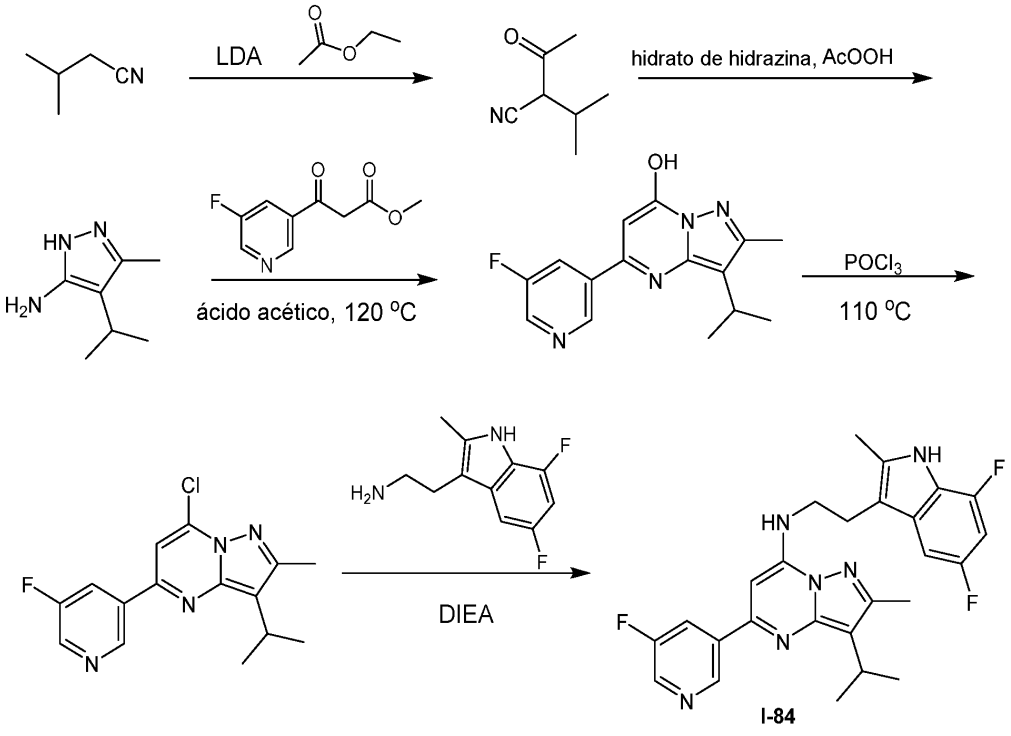
Ejemplo 82

Síntesis de I-84

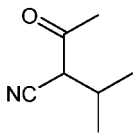


I-84

Esquema de reacción sintético:

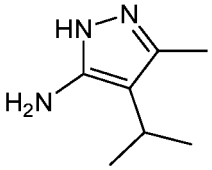


Paso 1: **2-acetil-3-metil-butanonitrilo**



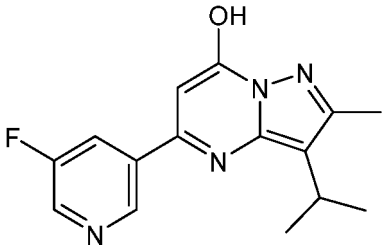
A una mezcla de DIPA (1.22 g, 12.03 mmol, 1.70 mL, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le agregó *n*-BuLi (2.5 M en THF, 5.05 mL, 1.05 *eq*) por goteo a -78°C bajo N_2. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min, luego se calentó a 0°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78°C, se añadió 3-metilbutanonitrilo (1 g, 12.03 mmol, 1.27 mL, 1 equiv.) en THF (10 mL) por goteo y se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadió por goteo una solución de acetato de etilo (1.11 g, 12.63 mmol, 1.24 mL, 1.05 *eq*) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.74) indicó un nuevo punto formado. La mezcla se inactivó con HCl 2 N (10 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante sílice instantánea. cromatografía en gel (a partir de PE/EtOAc = 10/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.74) para producir 2-acetil-3-metil-butanonitrilo (661 mg, 4.22 mmol, 35.1% rendimiento, 80.0% de pureza) como aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H); ES-LCMS: no se encontró la masa correcta.

Paso 2: **4-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina**



Una mezcla de 2-acetil-3-metil-butanonitrilo (750.00 mg, 4.79 mmol, 1 *eq*), hidrato de hidrazina (311.96 mg, 6.23 mmol, 302.87 µL, 1.3 *eq*) y AcOH (503.76 mg, 8.39 mmol, 479.77 µL, 1.75 *eq*) en EtOH (20 mL) se agitó a 90°C durante 16 h bajo N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con $NaHCO_3$ sat. (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (560 mg, 3.62 mmol, 75.5% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.82-2.69 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 140.2 $[M+H]^+$.

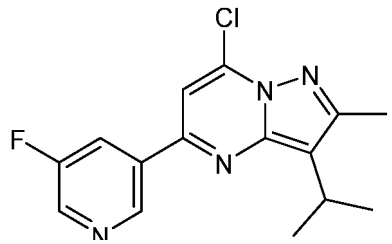
Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



Una mezcla de 4-isopropil-3-metil-1*H*-pirazol-5-amina (502.05 mg, 3.25 mmol, 0.8 *eq*) y 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-

propanoato de metilo (816.33 mg, 4.06 mmol, 1 *eq*) en AcOH (10 mL) se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (1.2 g, crudo) como un sólido púrpura que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 287.2 $[M+H]^+$.

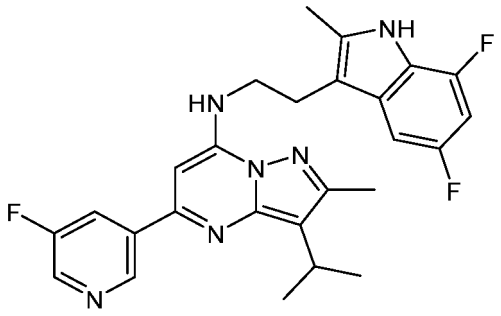
Paso 4: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (1.2 g, 4.19 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (16.3 g, 106.31 mmol, 9.88 mL, 25.36 *eq*) se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 10/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.75) para producir 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (381 mg, 1.23 mmol, 29.2% de rendimiento, 98.0% de pureza) como un amarillo sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H),

7.28 (s, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 305.0 $[M+H]^+$.

Paso 5: ***N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-84)**

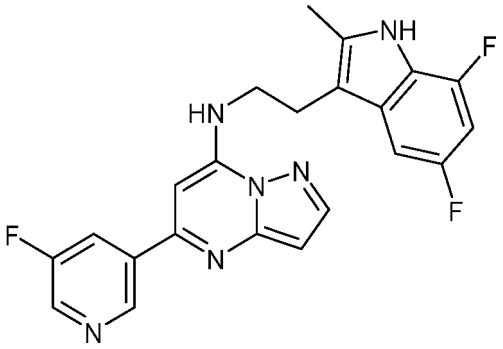


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 160.79 µmol, 1 *eq*), 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (33.80 mg, 160.79 µmol, 1 *eq*) y DIEA (62.34 mg, 482.36 µmol, 84.02 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 58%-78%, 10min) para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-2-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (32.01 mg, 54.45 µmol, 33.9% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.13-

3.09 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 479.3 $[M+H]^+$.

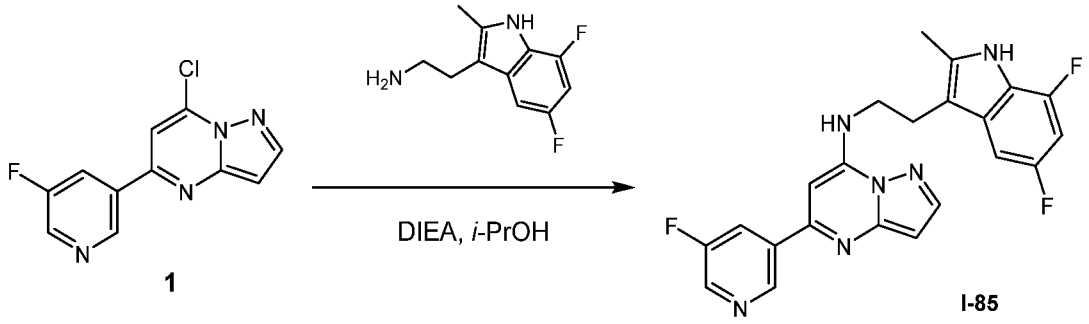
Ejemplo 83

Síntesis de I-85

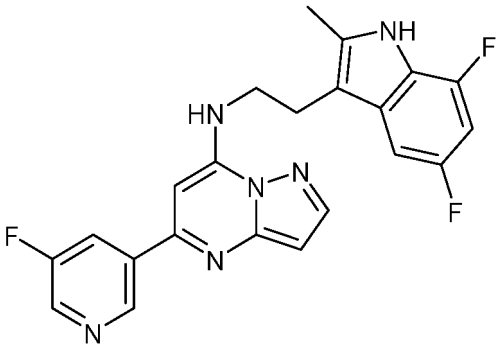


I-85

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1.5-*a*]pirimidin-7-amina (I-85)**

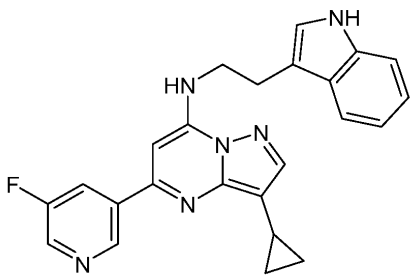


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-

piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 147.68 µmol, 1 *eq*), 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (60 mg, 153.73 µmol, 1.04 *eq*, 2 ácido oxálico) y DIEA (60.00 mg, 464.24 µmol, 80.86 µL, 3.14 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se agitó a 50°C durante 19 h. La mezcla se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-52%, 12min). La fracción deseada se liofilizó para dar *N*-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (22.94 mg, 43.14 µmol, 29.2% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (ddd, *J* = 2.4, 9.6, 11.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 423.2 $[M+H]^+$.

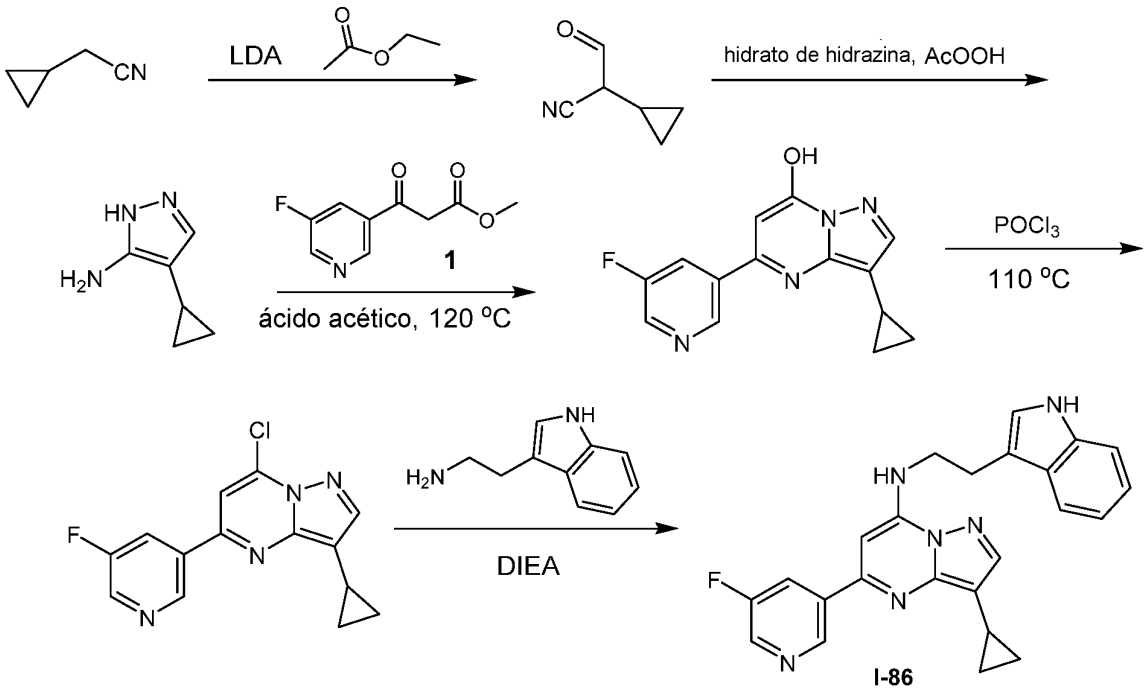
Ejemplo 84

Síntesis de I-86

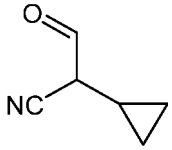


I-86

Esquema de reacción sintético:



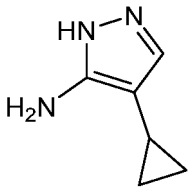
Paso 1: **2-ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo**



A una solución de DIPA (3.74 g, 36.98 mmol, 5.23 mL, 1 *eq*) en THF (15 mL) se le añadió *n*-BuLi (2.5 M en *n*-hexano, 15.53 mL, 1.05 *eq*). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. La solución de 2-ciclopropilacetonitrilo (3 g, 36.98 mmol, 3.42 mL, 1 *eq*) en THF (15 mL) se añadió por goteo a la mezcla anterior. Luego, la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos bajo atmósfera de N_2. Se añadió por goteo una solución de formiato de etilo (2.88 g, 38.88 mmol, 3.13 mL, 1.05 *eq*) en THF (15 mL) y se agitó a -78°C durante 40 minutos. Luego la mezcla de reacción se calentó a 25°C durante 12 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50) mostró que se detectó un nuevo

punto importante. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución 1 N de HCl (50 mL) a 0°C, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50) para producir el compuesto 2-ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo (3.4 g, crudo) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.61 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.66 -1.52 (m, 2H).

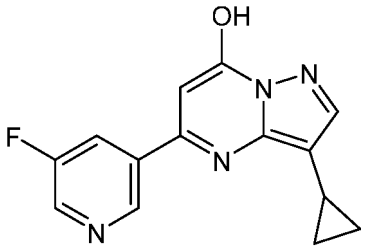
Paso 2: **4-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-amina**



A una solución de 2-ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo (3.4 g, 31.16 mmol, 1 *eq*) en EtOH (30 mL) se le añadió AcOH (3.27 g, 54.52 mmol, 3.12 mL, 1.75 *eq*) e hidrazina (1.30 g, 40.50 mmol, 1.46 mL, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10) mostró que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se diluyó con solución de $NaHCO_3$ (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el

residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 100/1 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.70) para producir 4-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-amina (1.7 g, crudo) como un sólido café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.04 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* no se detectó MS deseada.

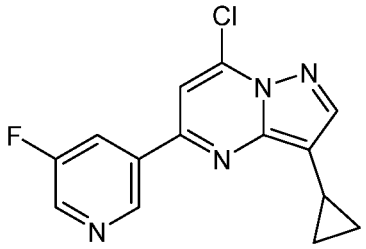
Paso 3: **3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



A una solución de 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (500 mg, 2.49 mmol, 1 *eq*) en AcOH (6 mL) se le añadió 4-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-amina (370.54 mg, 3.01 mmol, 1.21 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (830 mg, bruto) como un sólido amarillo que fue usado en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (td, *J* = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.73-0.64 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 271.2 $[M+H]^+$.

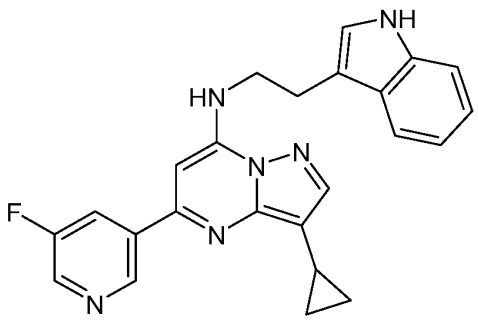
Paso 4: **7-cloro-3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-**

piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina



A una solución de 3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (830 mg, 3.07 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (5 mL) se agitó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40) para producir compuesto 7-cloro-3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (290 mg, 924.12 µmol, 30.1% de rendimiento, 92.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (td, *J* = 2.1, 9.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.17 (tt, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 289.0, 291.0 $[M+H]^+$.

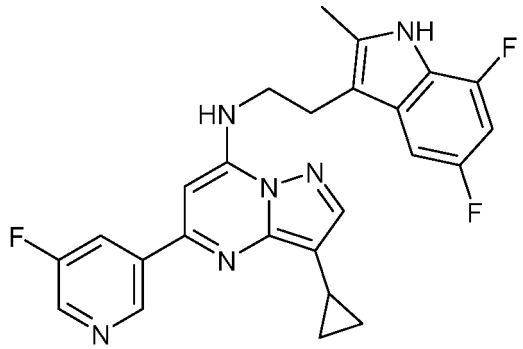
Paso 5: **3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7- amina (I-86)**



A una solución de 7-cloro-3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (45 mg, 143.40 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (55.60 mg, 430.19 µmol, 74.93 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (29.87 mg, 186.42 µmol, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl, columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 43 %-73%, 10 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (40.50 mg, 77.61 µmol, 54.1% de rendimiento, 100% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 412.9 $[M+H]^+$.

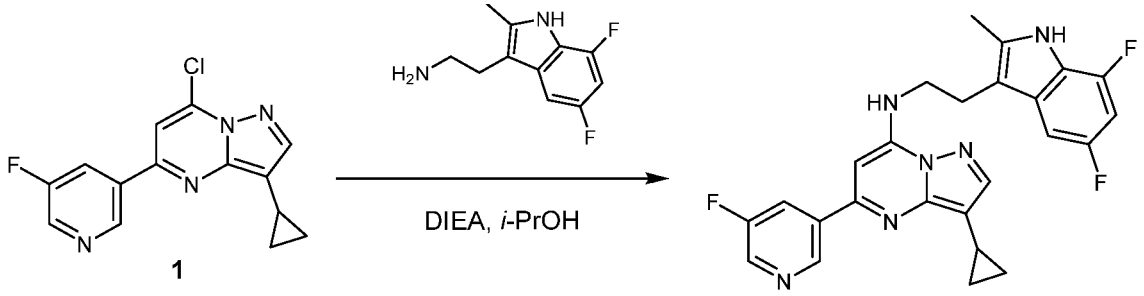
Ejemplo 85

Síntesis de I-87

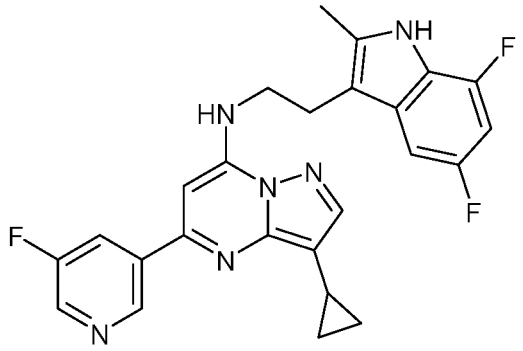


I-87

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **3-ciclopropil-*N*-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-87)**

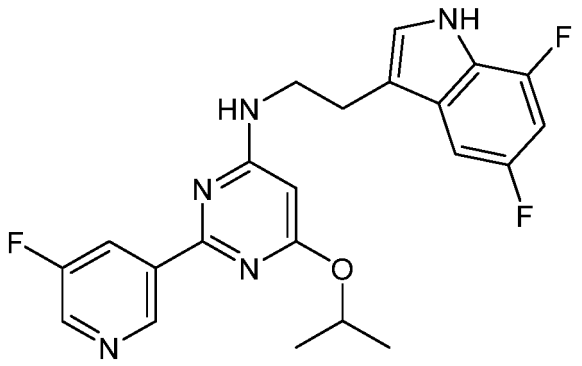


Una mezcla de 7-cloro-3-ciclopropil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 127.46 µmol, 1 *eq*), 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (54.72 mg,

140.21 µmol, 1.1 *eq*, 2 ácido oxálico) y DIEA (0.055 g, 425.56 µmol, 74.12 µL, 3.34 *eq*) en i- Se agitó PrOH (3 mL) a 50°C durante 19 h. La mezcla se concentró a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 12min). La fracción deseada se liofilizó para dar 3-ciclopropil-*N*-(2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (22.33 mg, 37.39 µmol, 29.3% de rendimiento, 95.7% de pureza, 3HCl) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.49-6.35 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.79-0.67 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 463.2 $[M+H]^+$.

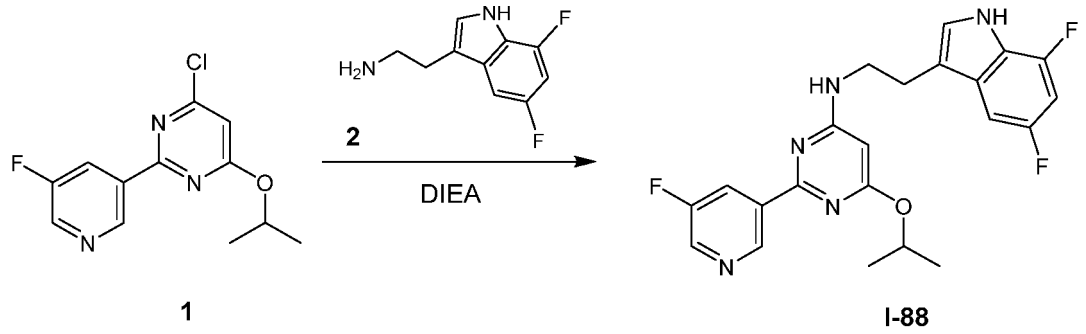
Ejemplo 86

Síntesis de I-88

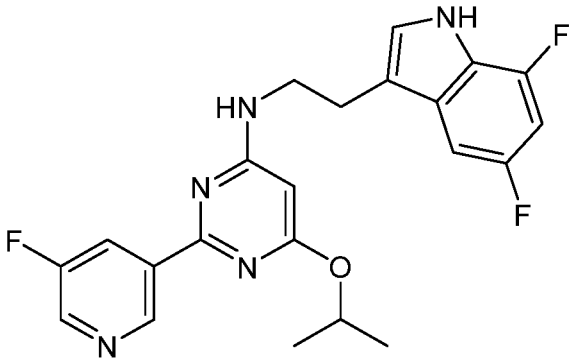


I-88

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidin-4-amina (I-88)**

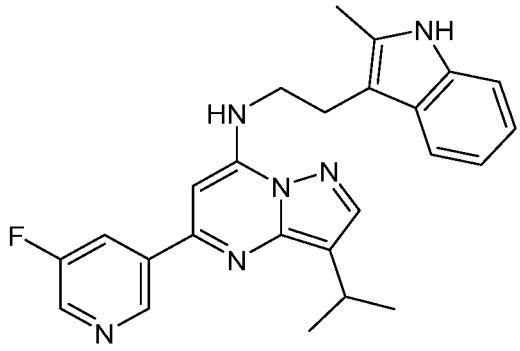


4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina (55 mg, 172.59 µmol, 1 *eq*), 2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (50.31 mg, 225.64 µmol, 1.31 *eq*) y DIEA (66.92 mg, 517.77 µmol, 90.19 µL, 3.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se introdujeron en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 125°C durante 6 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 um; fase móvil: [agua (HCl al 0.05%)- ACN]; B %: 65%- 95%, 12 min). La fracción deseada se liofilizó para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-

pirimidin-4-amina (15.59 mg, 28.70 µmol, 16.6% de rendimiento, 98.81% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 428.2 $[M+H]^+$.

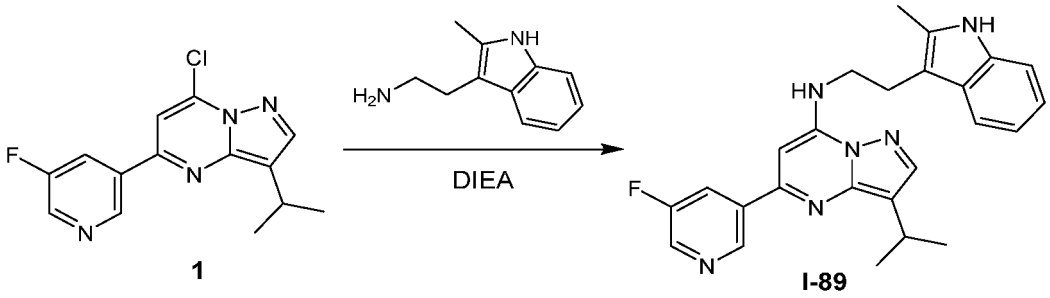
Ejemplo 87

Síntesis de I-89



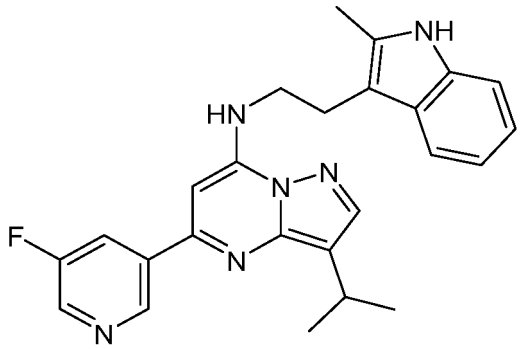
I-89

Esquema de reacción sintético:



1 **I-89**

Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amin (I-89)**

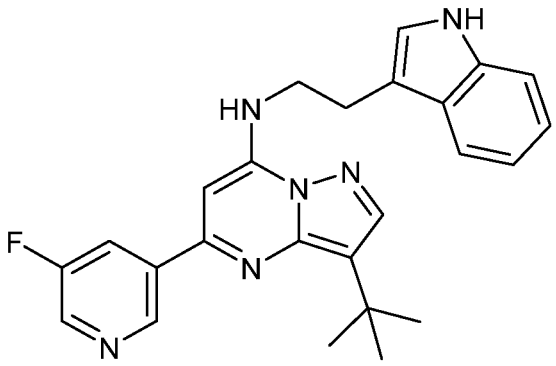


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 132.08 µmol, 1 *eq*) y 2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (34.52 mg, 198.13,mol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (51.21 mg, 396.25 µmol, 69.02 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 47%-72 %, 12min) seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (47.07 mg, 86.87 µmol, 65.8% de rendimiento, 99.3% de pureza, 3HCl) como un sólido rojo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32- 7.27 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.69 (dquin, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H);

ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

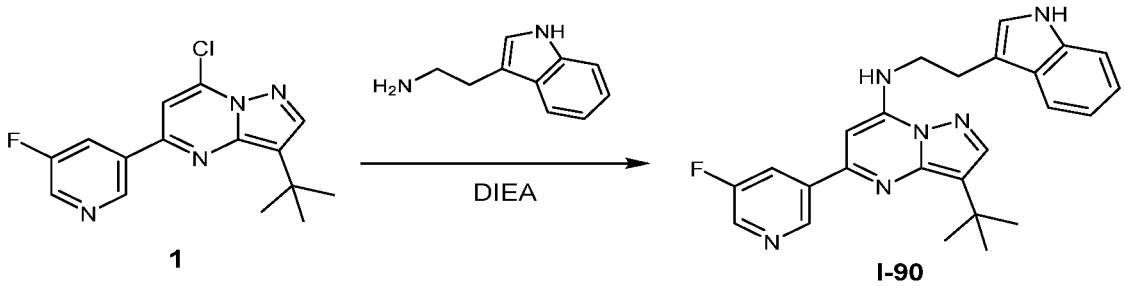
Ejemplo 88

Síntesis de I-90

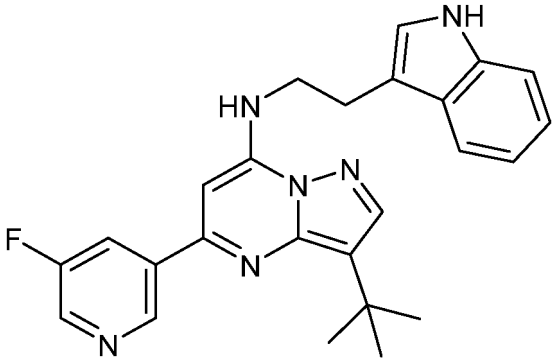


I-90

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **3-terc-butil-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-90)**

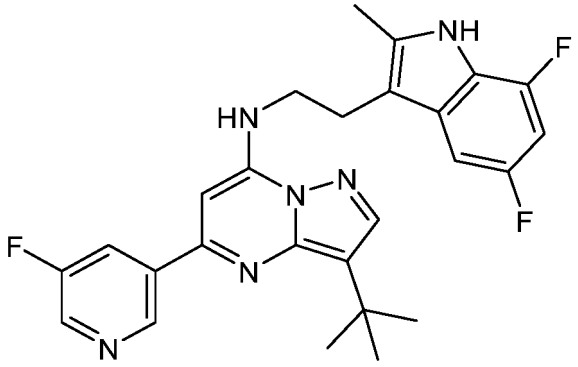


A una solución de 3-terc-butil-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 128.63 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (30.91 mg, 192.95 µmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (49.87 mg, 385.89 µmol,

67.21 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-90%, 12 min), seguido de liofilización para producir 3-terc-butil-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (42.66 mg, 78.86 µmol, 61.3% de rendimiento, 99.4% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.83 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

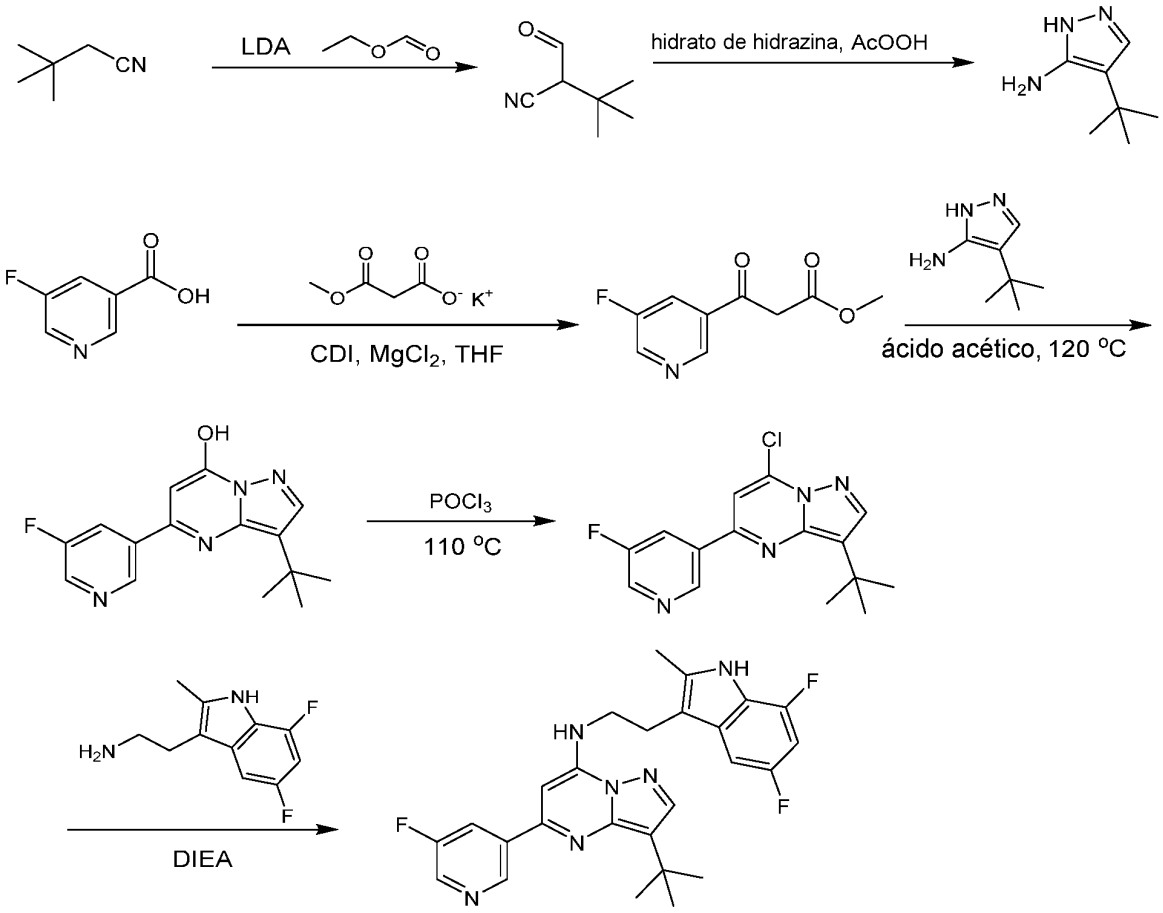
Ejemplo 89

Síntesis de I-91



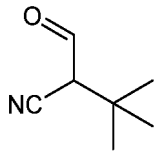
I-91

Esquema de reacción sintético:



I-91

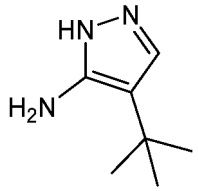
Paso 1: **2-formil-3,3-dimetil-butanonitrilo**



A una mezcla de DIPA (833.20 mg, 8.23 mmol, 1.16 mL, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le añadió *n*-BuLi (2.5 M, 3.46 mL, 1.05 *eq*) por goteo a -78°C bajo N_2. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego se calentó a 0°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78°C, se añadió 3,3-dimetilbutanonitrilo (800 mg, 8.23 mmol, 12.66 mL, 1 equiv.) se disolvió en THF (15 mL, anhidro) se añadió por goteo y se agitó a -78°C durante 10

minutos. . Se añadió por goteo una solución de formiato de etilo (640.46 mg, 8.65 mmol, 695.40.L, 1.05 *eq*) en THF (15 mL, anhidro) y se agitó a -78°C durante 40 minutos, luego la mezcla se calentó a 5-14°C durante 16 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de HCl 1N (50) mL a -78°C, se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34) para dar el producto 2-formil-3,3-dimetil-butanonitrilo (750 mg, 5.39 mmol, rendimiento del 65.5%, pureza del 90.0%) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H).

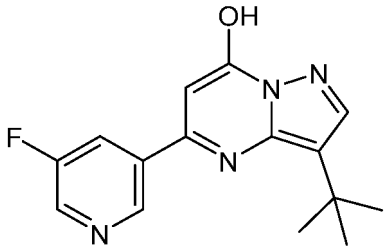
Paso 2: **4-terc-butil-1*H*-pirazol-5-amina**



Una mezcla de 2-formil-3,3-dimetil-butanonitrilo (750 mg, 5.39 mmol, 1 *eq*), hidrazina (224.65 mg, 7.01 mmol, 253.56 µL, 1.3 *eq*) y AcOH (566.71 mg, 9.44 mmol, 539.73 µL, 1.75 *eq*) en EtOH (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 80-90°C (reflujo) durante

16 h en atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.55) indicó que se consumió la mayor parte del material de partida y se detectó un punto nuevo importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL), se ajustó a pH a 9-10 con $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto 4-terc-butil-1*H*-pirazol-5-amina (750 mg, 5.39 mmol, 99.9% de rendimiento, pureza bruta) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.12 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

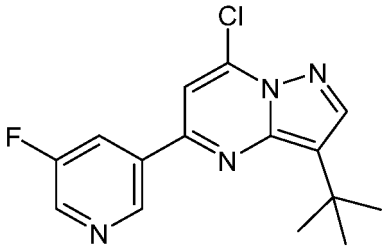
Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



A una solución de 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (1.08 g, 5.37 mmol, 1 equiv.) en AcOH (20 mL) se le añadió 4-terc-butil-1*H*-pirazol- 5-amina (747.23 mg, 5.37 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para dar el producto bruto 5-(5-fluoro-3-

piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (1.46 g, 5.36 mmol, 100.0% de rendimiento, crudo) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

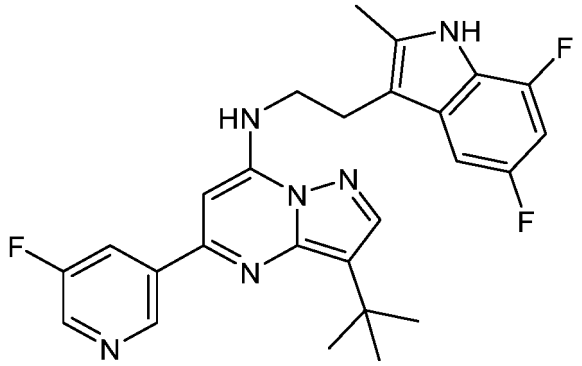
Paso 4: **3-terc-butil-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una mezcla de 3-terc-butil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (1.67 g, 5.83 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (37.81 g, 246.59 mmol, 22.92 mL, 42.28 *eq*) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con DCM (50 mL x 2) y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.48) para dar el producto 3-terc-butil-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (950 mg, 3.05 mmol, 52.4% de rendimiento, 98.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H),

1.56 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 305.1, 307.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **3-terc-butil-*N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-91)**

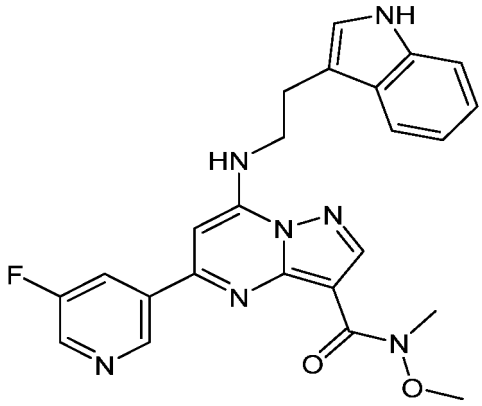


A una solución de 3-terc-butil-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 128.63 µmol, 1 *eq*) y 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (57.93 mg, 192.95 µmol, 1.5 *eq*, ácido oxálico) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (49.87 mg, 385.89 µmol, 67.21 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-90 %, 12min) 3-terc-butil-*N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (34.14 mg, 57.39 µmol, 44.6% de rendimiento, 98.8% de pureza, 3HCl) como un sólido naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (s, 1H), 9.06-8.98 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.1, 9.6 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 2.2, 9.6, 11.4 Hz, 1H), 6.42 (s,

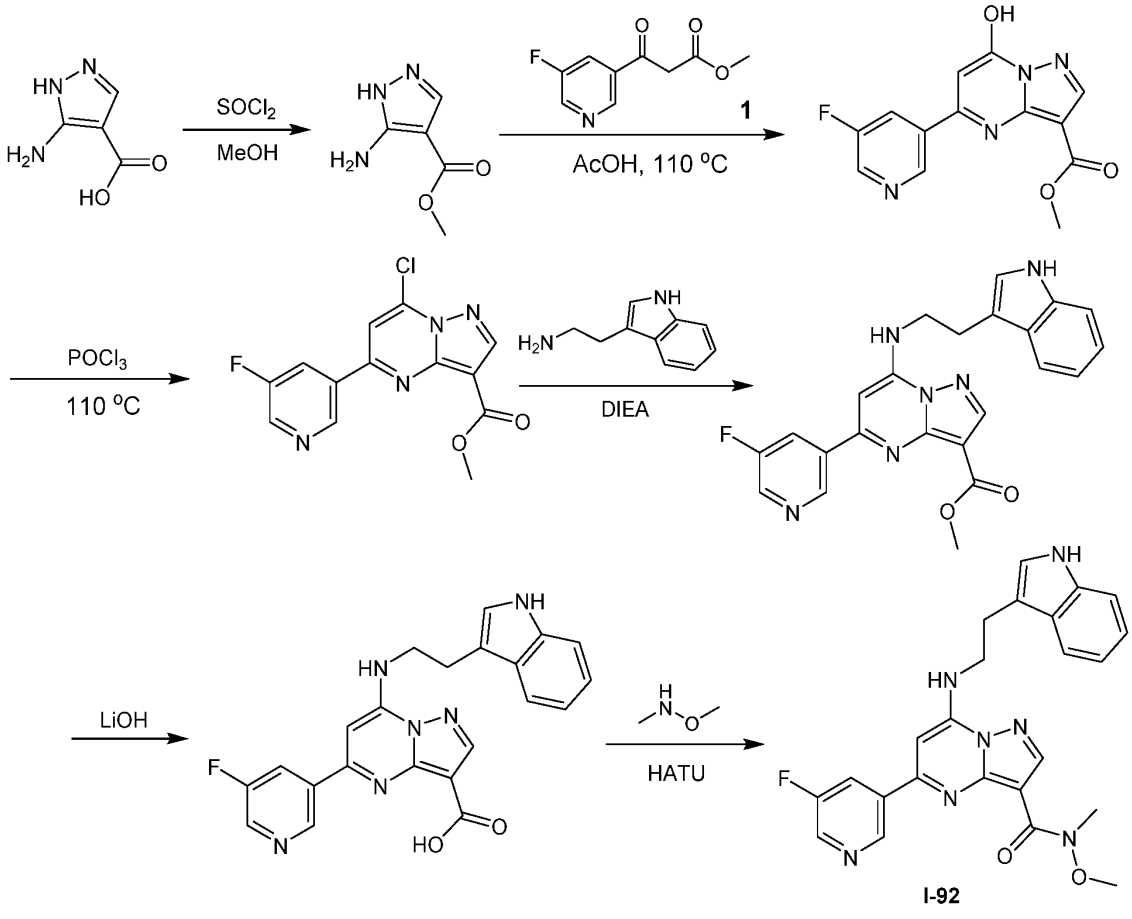
1H), 3.71 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 479.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

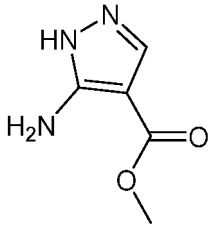
Síntesis de I-92



Esquema de reacción sintético:

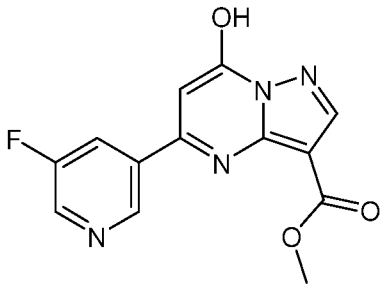


Paso 1: **5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo**



Una solución de ácido 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7.87 mmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (4 M, 40 mL, 20.34 *eq*) se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (1.4 g, 7.49 mmol, 95.2% de rendimiento, 95.0% de pureza, HCl) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso. sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 142.2 $[M+H]^+$.

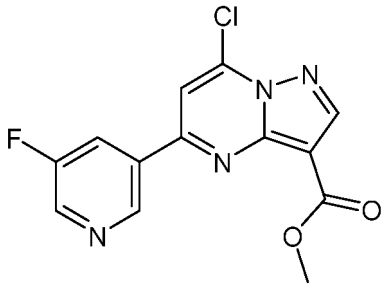
Paso 2: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo**



A una solución de 3-(5-fluoro-3-piridil)-3-oxo-propanoato de metilo (160 mg, 795.28 µmol, 1 *eq*) en AcOH (5 mL) se le añadió 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (148.67 mg, 795.28 µmol, 1 *eq*, HCl). La mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (230 mg, crudo) como un

sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 289.2 $[M+H]^+$.

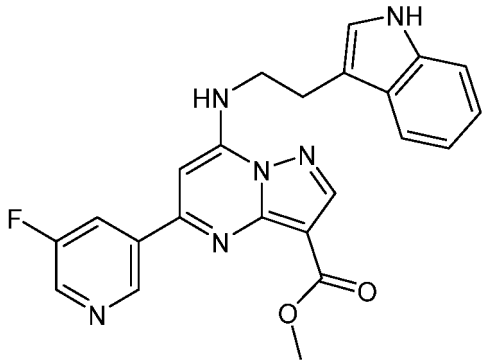
Paso 3: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo**



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-hidroxi-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (230 mg, 797.96 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (5 mL) fue agitada a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna de evaporación instantánea de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~50% de acetato de etilo/gradiente de petróleo a 30 mL/min) a rendimiento 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (180 mg, 516.50 µmol, rendimiento 64.7%, pureza 88.0%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.93 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 307.1, 309.1 $[M+H]^+$.

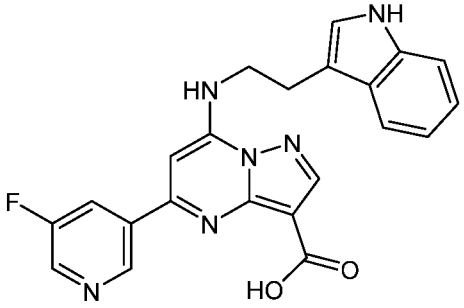
Paso 4: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-**

il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo



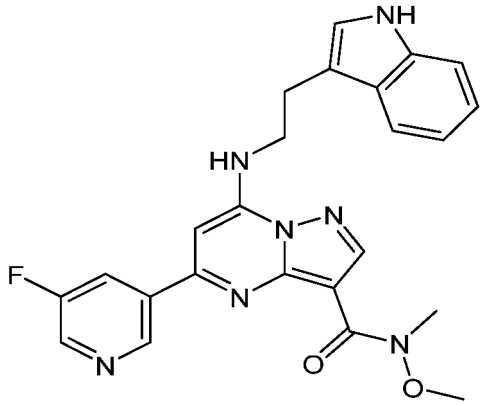
A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (180 mg, 516.50 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (82.75 mg, 516.50 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (200.26 mg, 1.55 mmol, 269.90 µL, 3 *eq*). Luego la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (120 mg, 242.55 µmol, 47.0% de rendimiento, 87.0% de pureza) como un sólido blanquecino que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 431.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico**



A una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 121.27 µmol, 1 *eq*) en MeOH (2 mL) THF (2 mL) y agua (4 mL) se le añadió $LiOH.H_2O$ (72.00 mg, 1.72 mmol, 14.15 *eq*) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con EtOAc (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 84.05 µmol, 69.3% de rendimiento, 70.0% de pureza) como un sólido café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

Paso 6: **5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*-metoxi-*N*-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (I-92)**

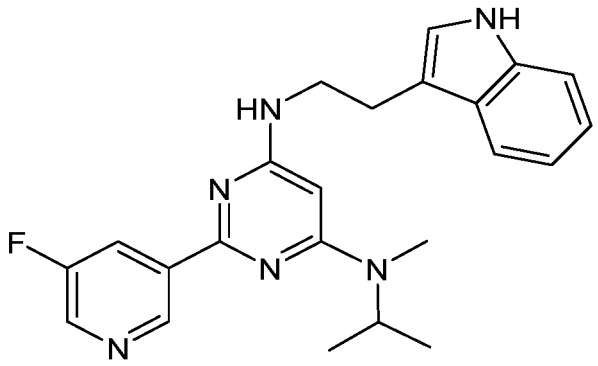


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 84.05 µmol, 1 *eq*) y *N*-metoximetanamina (12.30 mg, 126.08 µmol, 1.5 *eq*, HCl) en DCM (5 mL) se le añadieron HATU (47.94 mg, 126.08 µmol, 1.5 *eq*) y TEA (17.01 mg, 168.10 µmol, 23.40 µL, 2 *eq*). Luego la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se diluyó con EtOAc (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 10min). La fracción deseada se evaporó para proporcionar 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]-*N*-metoxi-*N*-metil-pirazolo[1,5-

a]pirimidin-3-carboxamida (20.19 mg, 35.14 µmol, 41.8% de rendimiento, 99.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 460.4 $[M+H]^+$.

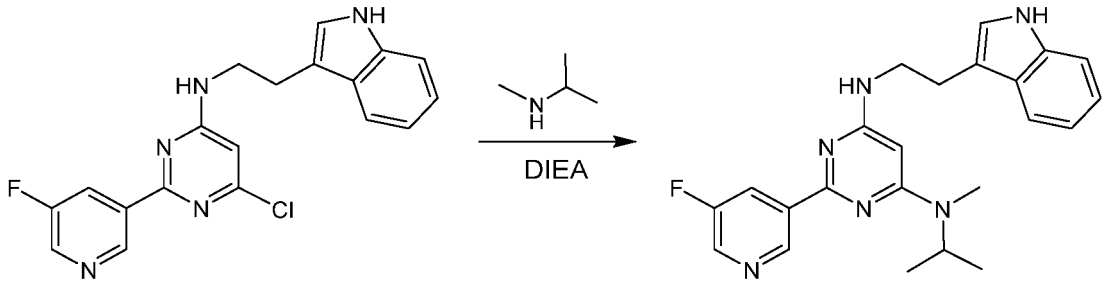
Ejemplo 91

Síntesis de I-93



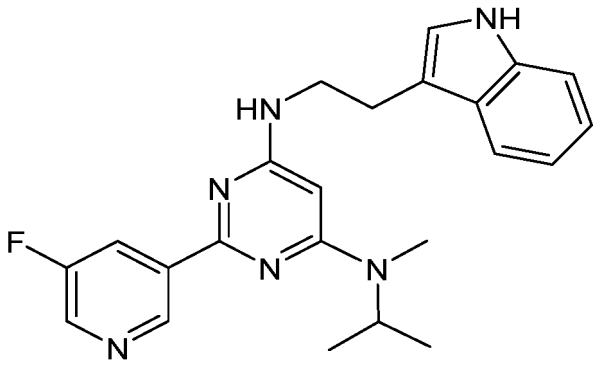
I-93

Esquema de reacción sintético:



I-93

Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*6-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*4-isopropil-*N*4-metil-pirimidin-4,6-diamina (I-93)**

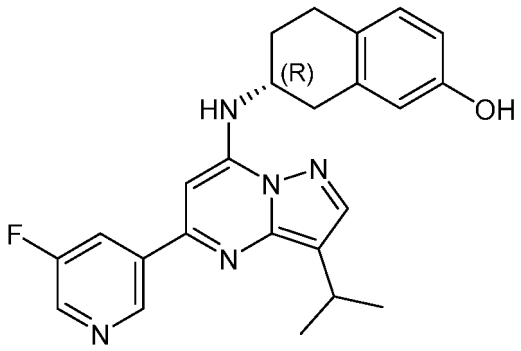


6-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (60 mg, 163.13 µmol, 1.0 *eq*), *N*-metilpropan-2-amina (702.00 mg, 9.60 mmol, 1 mL, 58.84 *eq*) y DIEA (63.25 mg, 489.39 µmol, 85.24 µL, 3.0 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se introdujeron en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 125°C durante 10 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B %: 22%-52%, 12 min) y la fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*6-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*4-isopropil-*N*4-metil-pirimidin-4,6-diamina (19.96 mg, 49.25 µmol, 30.2% de rendimiento, 99.80% de pureza, 3 sal de HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CD_3OD+Na_2CO_3$) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.35 -7.31 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.95 (s, 1H),

3.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 405.3 $[M+H]^+$.

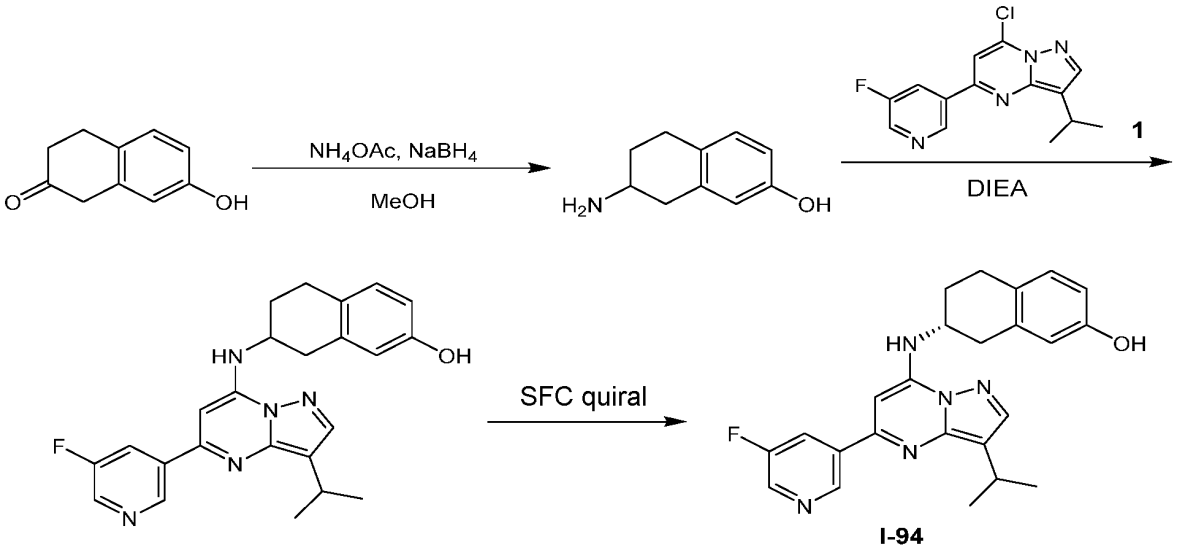
Ejemplo 92

Síntesis de I-94a

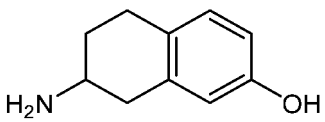


I-94a

Esquema de reacción sintético:



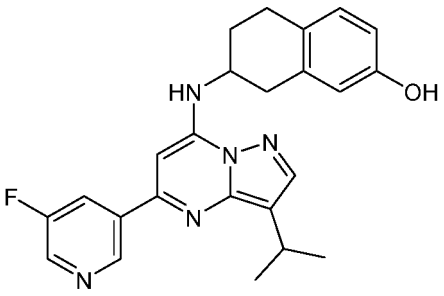
Paso 1: **3-aminotetralin-6-ol**



A una solución de 7-hidroxitetralin-2-ona (500 mg, 3.08 mmol, 1 *eq*) en MeOH anhidro (5 mL) se le añadió NH_4OAc (7.13 g, 92.49 mmol, 30 *eq*). Después de agitar durante 5 h,

se le añadió $NaBH_4$ (349.88 mg, 9.25 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla se concentró para eliminar el solvente. Se añadió H_2O (10 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). El acuoso se ajustó con HCl 3 N a pH = 6-7, se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). El acuoso se ajustó con NaOH 1 N a pH = 6-7. Luego la mezcla se liofilizó para dar el sólido. El sólido se disolvió en *i*-PrOH (10 mL). La mezcla resultante se filtró y se concentró para dar 3-aminotetralin-6-ol (550 mg, 2.66 mmol, 86.4% de rendimiento, 79.0% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 5.4, 15.5 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 164.3 $[M+H]^+$.

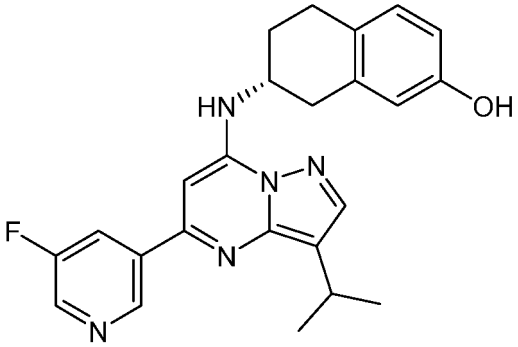
Paso 2: **3-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 330.21 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (128.03 mg, 990.63 µmol, 172.55

µL, 3 *eq*) y 3-aminotetralin-6-ol (204.67 mg, 990.63 µmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 3 h en microondas bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para eliminar el solvente. Se añadió H_2O (10 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.50) para dar 3-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (63 mg, 138.83 µmol, 42.0% de rendimiento, 92.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.45-8.37 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.66-6.56 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

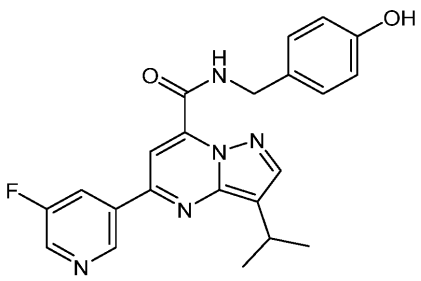
Paso 3: **(3*R*)-3-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (I-94)**



3-[[5-(5-Fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (100 mg, 220.37 µmol, 1 *eq*) se separó por SFC (columna: Chiralcel OD 250*30 5u; fase móvil: [0.1% $NH3.H_2O$ EtOH]; B%: 45%-45%, min) para producir el producto (Rt = 3.922 min) que fue purificado por HPLC preparativa ($MeCN/H_2O$ como eluyentes, condición ácida, Instrumento: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um/Fase móvil: agua (0.05% HCl)-ACN/Gradiente: B del 50% al 80% en 10 min/Flujo velocidad: 25 mL/min) seguido de liofilización para producir (3*R*)-3-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]tetralin-6-ol (19.02 mg, 45.10 µmol, 20.47% de rendimiento, 99.0% de pureza) ($[\alpha]^{25}_D$ = -23.996) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

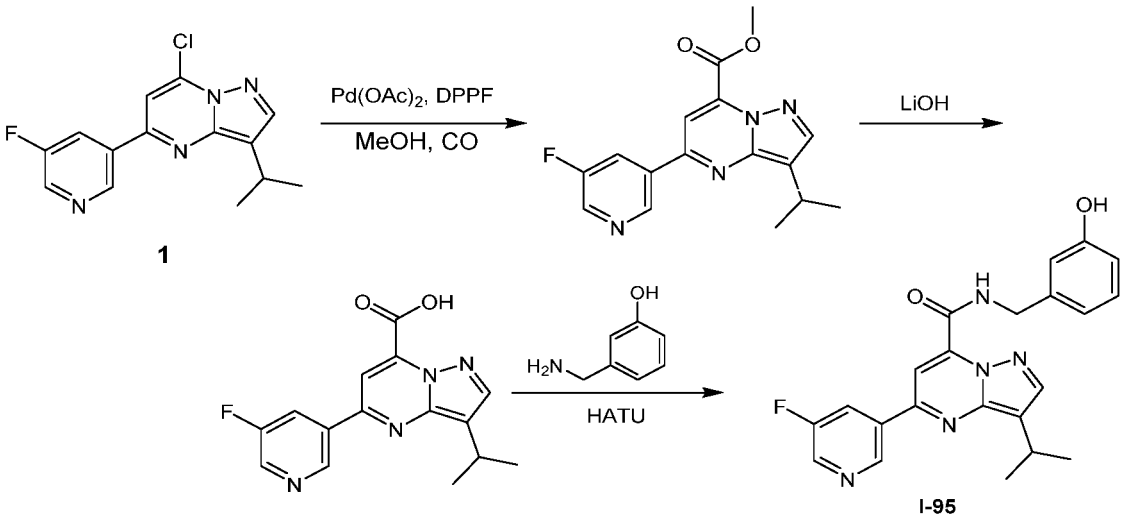
Ejemplo 93

Síntesis de I-95

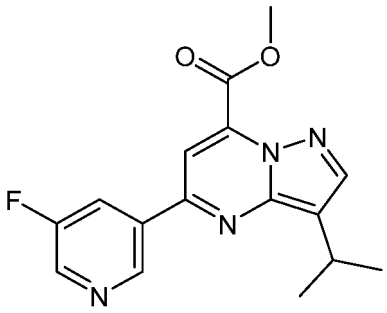


I-95

Esquema de reacción sintético:



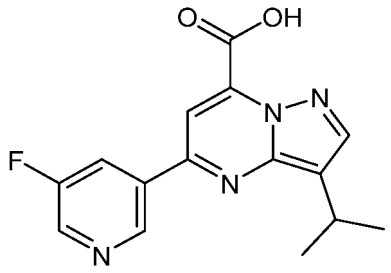
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxilato de metilo**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (270 mg, 659.39 µmol, 1 *eq*, 71.0%) en DMF (10 mL) y MeOH (8 mL) se añadieron Et_3N (333.62 mg, 3.30 mmol, 458.90 µL, 5.0 *eq*), $Pd(OAc)_2$ (22.21 mg, 98.91 µmol, 0.15 *eq*) y DPPF (54.83 mg, 98.91 µmol, 0.15 *eq*). La mezcla se purgó con CO (3.5 kg/cm^2 (50 psi)) tres veces y se agitó a 70°C durante 24 horas bajo CO (3.5 kg/cm^2 (50 psi)). La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de

sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.47) para dar el producto 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxilato de metilo (180 mg, 538.32 µmol, 81.6% de rendimiento, 94.0% de pureza) como un amarillo sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 17.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.22-4.00 (m, 3H), 3.47-3.45 (m, 1H), 1.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 315.3 $[M+H]^+$.

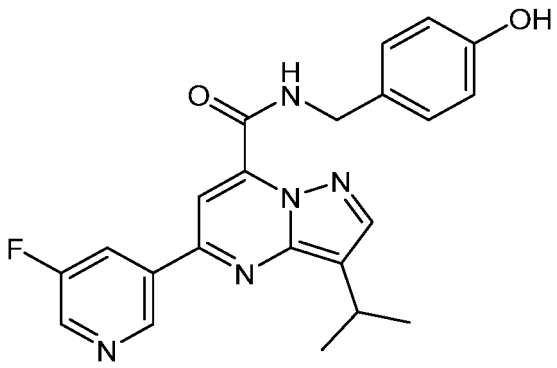
Paso 2: **ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxílico**



A una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxilato de metilo (180 mg, 538.32 µmol, 1 *eq*) en MeOH (10 mL) y THF (10 mL), se le añadió H_2O (5 mL) LiOH (128.92 mg, 5.38 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se diluyó con H_2O (20 mL), se ajustó a pH = 3-4 con solución de HCl 1 N, se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, ácido 5-(5-fluoro-3-

piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxílico (100 mg, 293.05 µmol, 54.4% de rendimiento, 88.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (td, *J* = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.59-3.35 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 301.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(3-hidroxifenil)metil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxamida (I-95)**

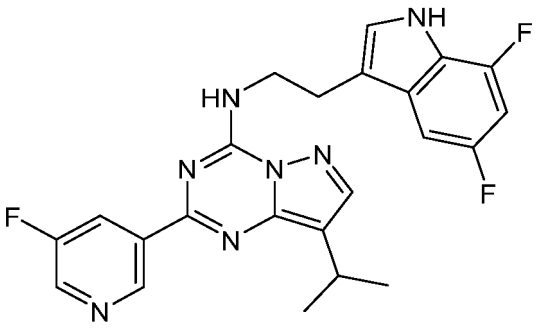


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxílico (70 mg, 205.14 µmol, 1 *eq*) y 3-(aminometil)fenol (50.53 mg, 410.27 µmol, 2.0 *eq*) en DCM (20 mL) se le agregó HATU (117.00 mg, 307.71 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (79.54 mg, 615.41 µmol, 107.19 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción combinada se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC

preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (HCl al 0.05%)-ACN]; B%: 47%-77%, 12 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(3-hidroxifenil)metil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxamida (16.16 mg, 33.78 µmol, rendimiento del 16.5%, pureza del 100.0%, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.41 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 9.34-9.27 (m, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.62-8.49 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.72-6.61 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^+$.

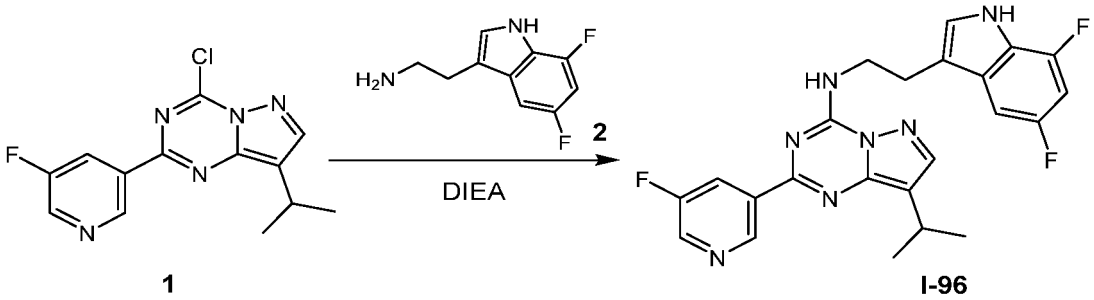
Ejemplo 94

Síntesis de I-96



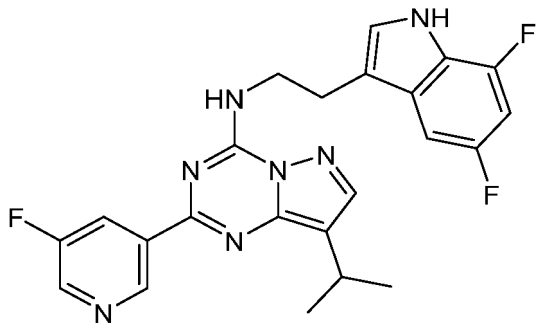
I-96

Esquema de reacción sintético:



1 **I-96**

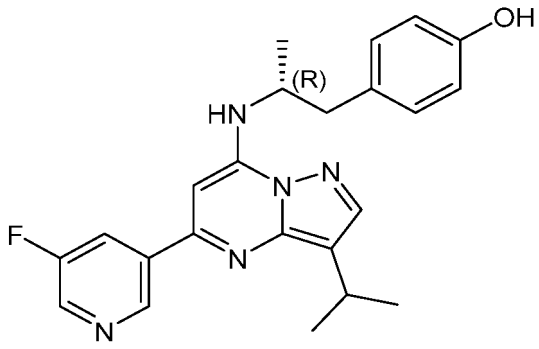
Paso 1: ***N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-96)**



Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (40 mg, 137.12 µmol, 1 *eq*), 2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (45.86 mg, 205.68 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (17.72 mg, 137.12 µmol, 23.88 µL, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó con MeOH (10 mL), se filtró y se secó a presión reducida para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (18.95 mg, 41.98 µmol, 30.6% de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.37 (s, 1H), 9.29 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.03-9.01 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 452.2 $[M+H]^+$.

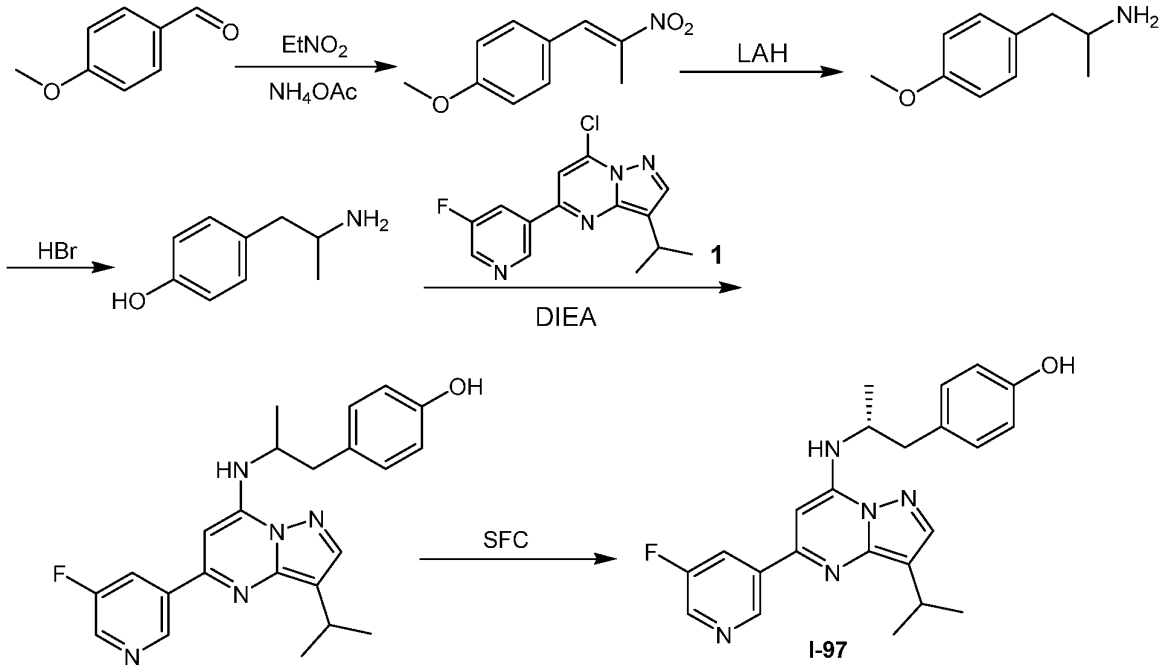
Ejemplo 95

Síntesis de I-97a

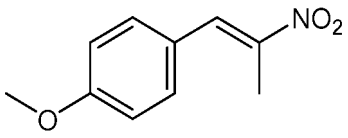


I-97a

Esquema de reacción sintético:



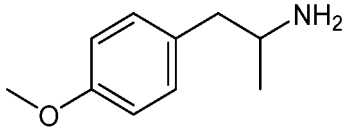
Paso 1: **1-metoxi-4-[(*E*)-2-nitroprop-1-enil]benceno**



Una mezcla de 4-metoxibenzaldehído (5 g, 36.72 mmol, 4.46 mL, 1 *eq*), NH_4OAc (566.17 mg, 7.34 mmol, 0.2 *eq*) en $EtNO_2$ (50 mL) se agitó a 110°C durante 5 h bajo atmósfera de N_2.

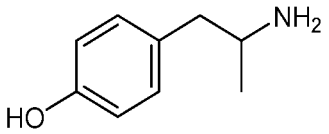
Luego la mezcla se agitó a 110°C durante otras 40 h. La TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.73) indicó que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 10/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.73) para producir 1-metoxi-4-[(*E*)-2-nitroprop-1-enil] benceno (3.7 g, 18.19 mmol, 49.5% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 194.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **1-(4-metoxifenil)propan-2-amina**



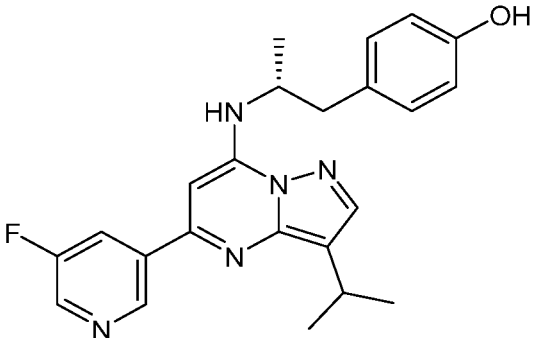
Una mezcla de 1-metoxi-4-[(*E*)-2-nitroprop-1-enil]benceno (1 g, 4.92 mmol, 1 *eq*) y LAH (1 M en THF, 14.75 mL, 3 *eq*) en THF (10 mL) se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla se inactivó con agua (0.5 mL), NaOH al 15% (0.5 mL) y agua (1.5 mL), la mezcla se agitó durante 3 ha 20°C. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (800 mg, crudo) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 166.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-(2-aminopropil)fenol**



Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (1.2 g, 7.26 mmol, 1 *eq*) en una solución de HBr (8 mL) en H_2O (3 mL) se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL), el pH se ajustó a 9 con NaOH al 15%, la solución acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(2-aminopropil)fenol (445 mg, crudo) como un sólido café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 152.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: **4-[(2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]propil]fenol (I-97)**

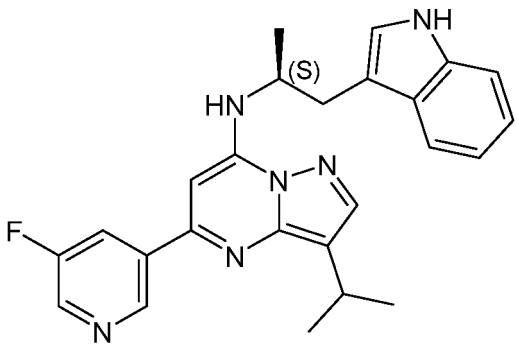


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 330.21 µmol, 1 *eq*), 4-(2-aminopropil)fenol (99.86 mg, 660.42 µmol, 2 *eq*) y

DIEA (128.03 mg, 990.63 µmol, 172.55 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó a 80°C. °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por SFC (columna: Chiralpak AS-H 250*30 5u; fase móvil: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 20%-20%, min) a dar 4-[(2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]propil]fenol (Rt = 4.781 min, 50 mg) y HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 52%-62%, 12min) para producir 4-[(2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]propil]fenol (27.45 mg, 57.15 µmol, 17.3% de rendimiento, 99.6% de pureza, 2HCl) ($[\alpha]^{25}_D$ = -90.432) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.81-8.76 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 4.4, 13.6 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^+$.

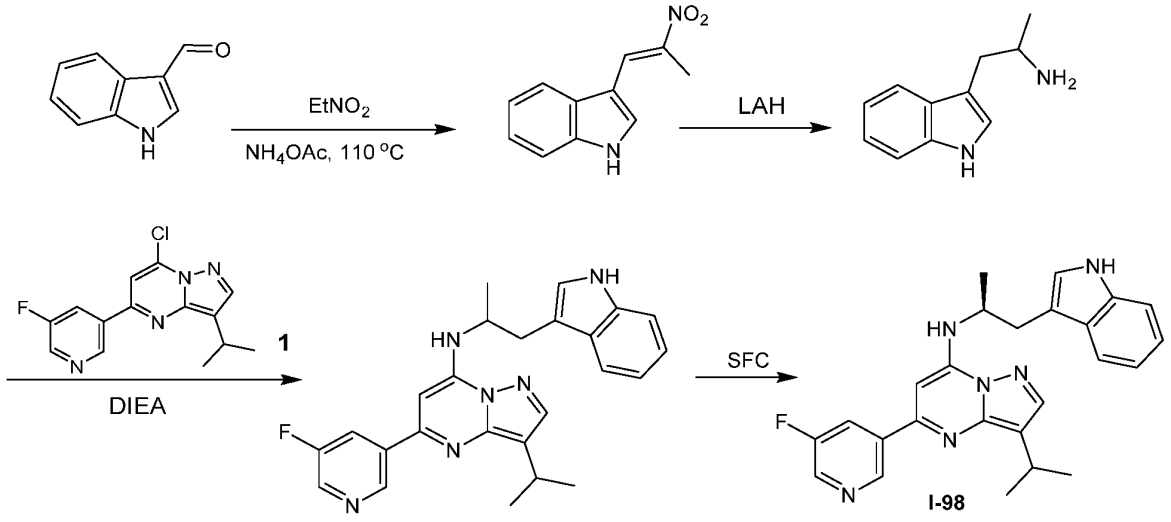
Ejemplo 96

Síntesis de I-98a

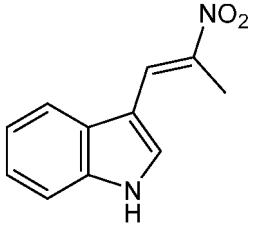


I-98a

Esquema de reacción sintético:



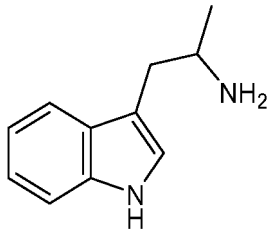
Paso 1: **3-[(*E*)-2-Nitroprop-1-enil]-1*H*-indol**



Una mezcla de 1*H*-indol-3-carbaldehído (5 g, 34.45 mmol, 1 *eq*), NH_4OAc (531.02 mg, 6.89 mmol, 0.2 *eq*) en nitroetano (50 mL) se agitó a 110°C durante 24 h. La TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.8) indicó que el material de partida se consumió

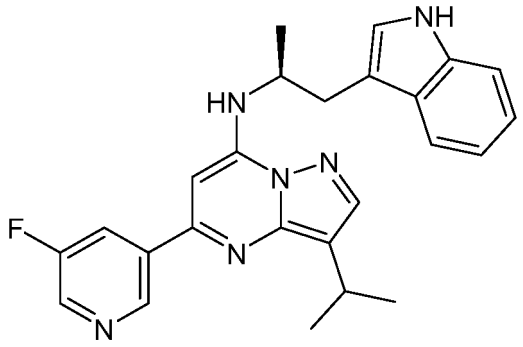
por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla se enfrió a 0°C. La mezcla se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida para dar 3-[(*E*)-2-nitroprop-1-enil]-1*H*-indol (5.1 g, 25.22 mmol, 73.2% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido café. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 2.52 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 203.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **1-(1*H*-Indol-3-il)propan-2-amina**



A una solución de 3-[(*E*)-2-nitroprop-1-enil]-1*H*-indol (1 g, 4.95 mmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió LAH (1 M en THF, 14.84 mL, 3 *eq*) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se inactivó con agua (0.5 mL), NaOH al 15% (0.5 mL), agua (1.5 mL), se agitó durante 3 h, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (1.3 g, 3.73 mmol, 75.4% de rendimiento, 50% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.56-7.53 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 175.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(1*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-98)**

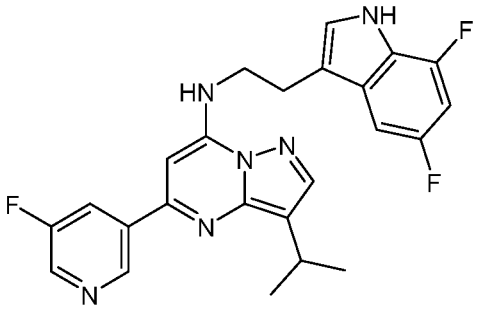


Una mezcla de 1-(1*H*-indol-3-il)propan-2-amina (172.61 mg, 495.32 µmol, 1.5 *eq*), 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 330.21 µmol, 1 *eq*) y DIEA (42.68 mg, 330.21 µmol, 57.52 µL, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (SiO2, PE/EtOAc = 10/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.55) y más separados por SFC (columna: OD (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvil: [0.1% NH_3/H_2O EtOH]; B%: 30%-30%, min) para dar 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(1*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (Rt = 3.870 min, 30 mg) que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)- ACN]; B%: 50%- 80%, 12 min) para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(1*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-3-isopropil-

pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (16.33 mg, 29.93 µmol, 9.1% de rendimiento, 98.6% de pureza, 3HCl) ($[\alpha]^{25}_{D}$ = -261.788) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

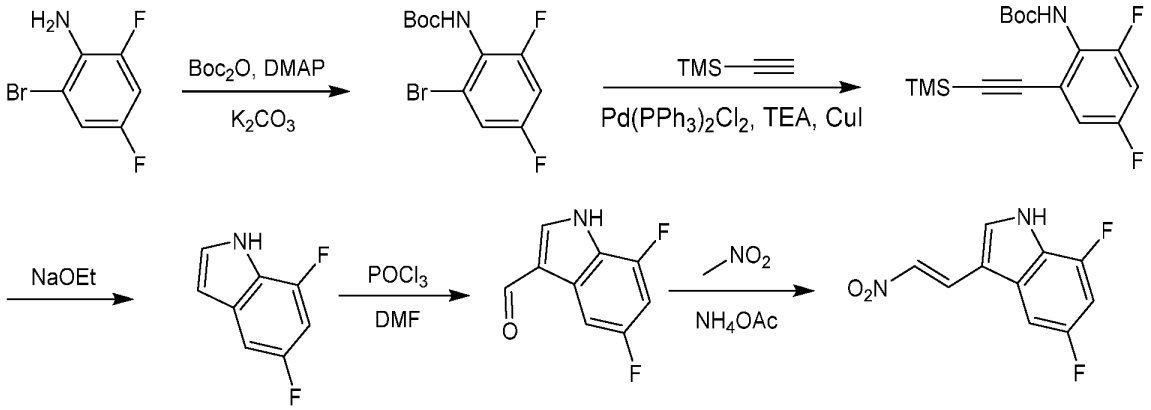
Ejemplo 97

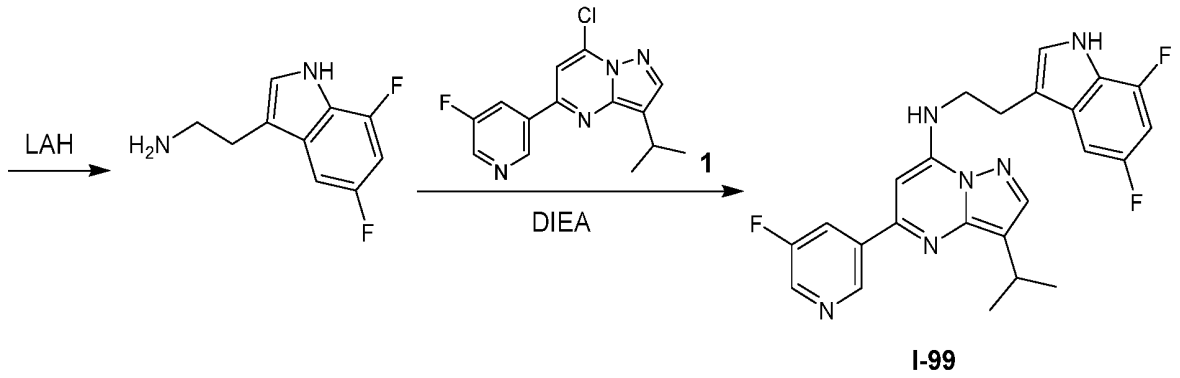
Síntesis de I-99



I-99

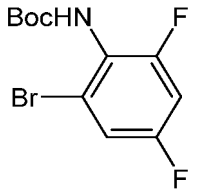
Esquema de reacción sintético:





I-99

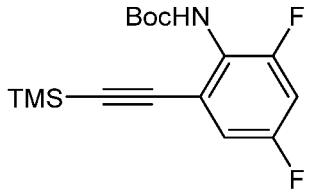
Paso 1: ***N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo**



Una mezcla de 2-bromo-4,6-difluoro-anilina (10 g, 48.08 mmol, 1 *eq*), Boc_2O (31.48 g, 144.23 mmol, 33.13 mL, 3 *eq*), DMAP (587.34 mg, 4.81 mmol, 0.1 *eq*) en THF (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se disolvió en MeOH (100 mL), se añadió K_2CO_3 (19.93 g, 144.23 mmol, 3 *eq*) y se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A la mezcla cruda se le añadió agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre

gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.36) para producir *N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (12.5 g, 40.57 mmol, 84.3% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 (td, *J* = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 251.9, 253.9 $[M-t-Bu + H]^+$.

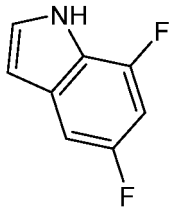
Paso 2: ***N*-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetinil)fenil]carbamato de terc-butilo**



Una mezcla de *N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (4 g, 12.98 mmol, 1 *eq*), etinil(trimetil)silano (1.91 g, 19.47 mmol, 2.70 mL, 1.5 *eq*), TEA (3.94 g, 38.95 mmol, 5.42 mL, 3.0 *eq*), CuI (247.24 mg, 1.30 mmol, 0.1 *eq*) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (455.60 mg, 649.10 µmol, 0.05 *eq*) en DMF (80 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, luego se agitó a 100°C durante 16 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 mL), luego se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc

= 20/1, R_f = 0.31) para producir *N*-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetinil)fenil]carbamato de terc-butilo (3.0 g, 8.20 mmol, 63.2% de rendimiento, 89.0 % de pureza) como un sólido negro café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00-6.93 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.26 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 270.1 $[M-t-Bu + H]^+$.

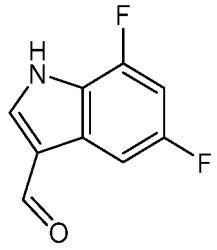
Paso 3: **5,7-difluoro-1*H*-indol**



A una solución de EtOH (150 mL) se le añadió Na (1.51 g, 65.64 mmol, 8 *eq*) lentamente. Después de agitarse durante 1 hora a 15°C mientras que el Na se disolvió completamente, a la mezcla se le añadió *N*-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetinil)fenil]carbamato de terc-butilo (3.0 g, 8.20 mmol, 1 *eq*) y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar EtOH. Al residuo se le añadió agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.17) para producir 5,7-difluoro-1*H*-indol (600 mg, 3.68 mmol, 44.8% de rendimiento, 94.0% de pureza) como un

aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dt, *J* = 2.1, 10.2 Hz, 1H), 6.60-6.47 (m, 1H); ES-LCMS *m/z*. No se encontró masa.

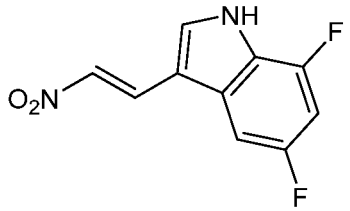
Paso 4: **5,7-difluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído**



A una solución de DMF (18 mL) se le añadió $POCl_3$ (1.13 g, 7.37 mmol, 684.54 µL, 2.0 *eq*) por goteo a -20°C durante un período de 10 min bajo N_2. Después de 1 h, se le añadió 5,7-difluoro-1*H*-indol (600 mg, 3.68 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 mL) a la solución anterior durante la cual la temperatura se mantuvo por debajo de -20°C. La mezcla de reacción se calentó a 15°C y se agitó a 15°C durante 1 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40) mostró que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ (100 mL) a 0°C, se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40) para producir 5,7-difluoro-1*H*-indol-3-

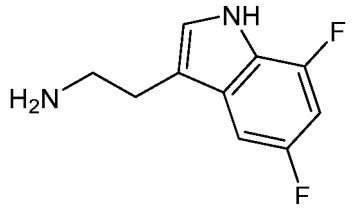
carbaldehído (500 mg, 2.35 mmol, 63.7% de rendimiento, pureza de 85.0%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, acetona) δ ppm 11.72 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 2.2, 9.4, 11.3 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 182.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **5,7-difluoro-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol**



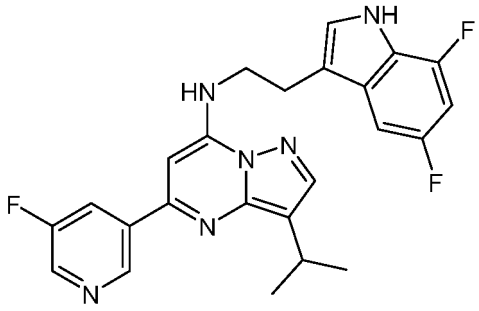
A una solución de 5,7-difluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (500 mg, 2.35 mmol, 1 *eq*) en nitrometano (15 mL) se le añadió NH_4OAc (542.57 mg, 7.04 mmol, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el nitrometano. El residuo se diluyó en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.70) para producir 5,7-difluoro-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (420 mg, 1.82 mmol, 77.4% de rendimiento, 97.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.76-7.57 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.91-6.78 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 225.1 $[M+H]^+$.

Paso 6: **2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de 5,7-difluoro-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (420 mg, 1.82 mmol, 1 *eq*) en THF (15 mL) se le añadió por goteo LAH (1 M en THF, 6.36 mL, 3.5 *eq*) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.04) mostró que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con THF (75 mL), se inactivó mediante la adición de agua (0.25 mL), NaOH ac. (0.25 mL, 10% en agua), agua (0.75 mL) a 0°C en secuencia. Después de agitarse durante 20 minutos, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir una 2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina bruta (320 mg, 1.44 mmol, rendimiento del 78.9%, pureza del 88.0%) como un sólido café que era usado en el siguiente paso directamente sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.18 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 2.1, 9.4 Hz, 1H), 6.70 (ddd, *J* = 2.3, 9.5, 11.3 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 4 H); ES-LCMS *m/z* 197.1 $[M+H]^+$.

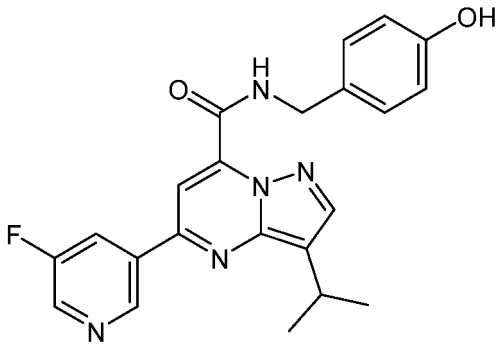
Paso 7: ***N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-99)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 132.08 µmol, 1 *eq*), 2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etanamina (44.17 mg, 198.13 µmol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (85.35 mg, 660.42 µmol, 115.03 µL, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.48) para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (30.31 mg, 66.35 µmol, 50.2% de rendimiento, 98.6% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.72-6.58 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 451.3 $[M+H]^+$.

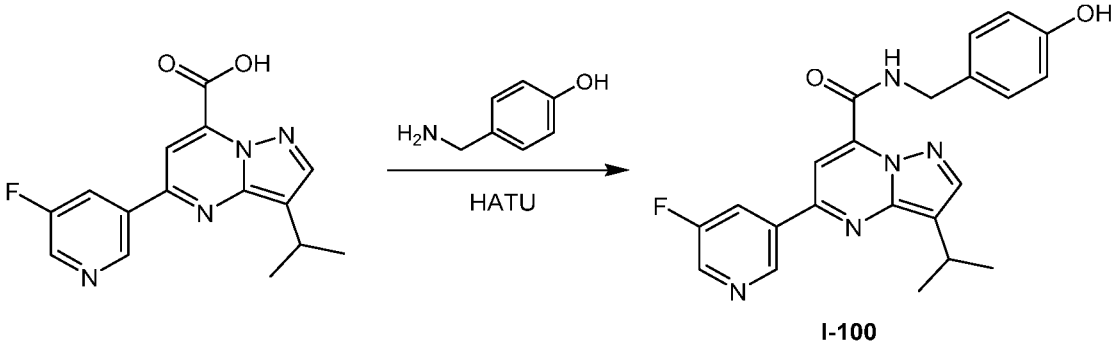
Ejemplo 98

Síntesis de I-100

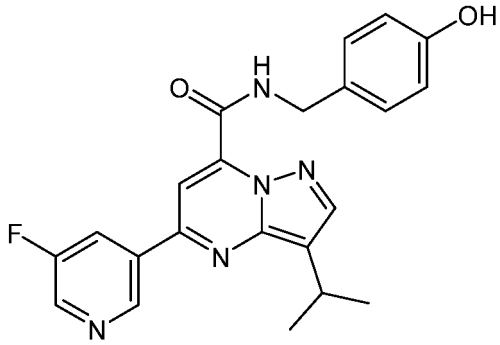


I-100

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(4-hidroxifenil)metil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxamida (I-100)**

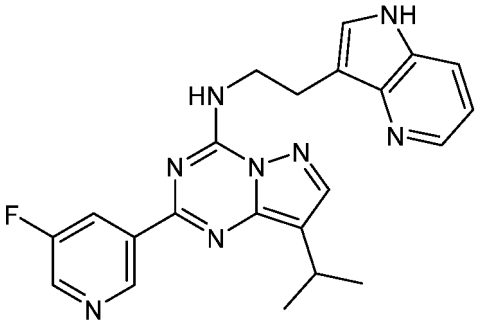


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxílico (40 mg, 130.54 µmol, 1 *eq*) y 4-(aminometil)fenol (19.29 mg, 156.65

µmol, 1.2 *eq*) en DCM (20 mL) se le agregó HATU (74.45 mg, 195.81 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (50.61 mg, 391.63 µmol, 68.21 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción combinada se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (HCl al 0.05%)-ACN]; B%: 47%-77%, 12 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(4-hidroxifenil)metil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-carboxamida (14.42 mg, 29.79 µmol, 22.8% de rendimiento, 98.8% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82-6.72 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 406.1 $[M+H]^+$.

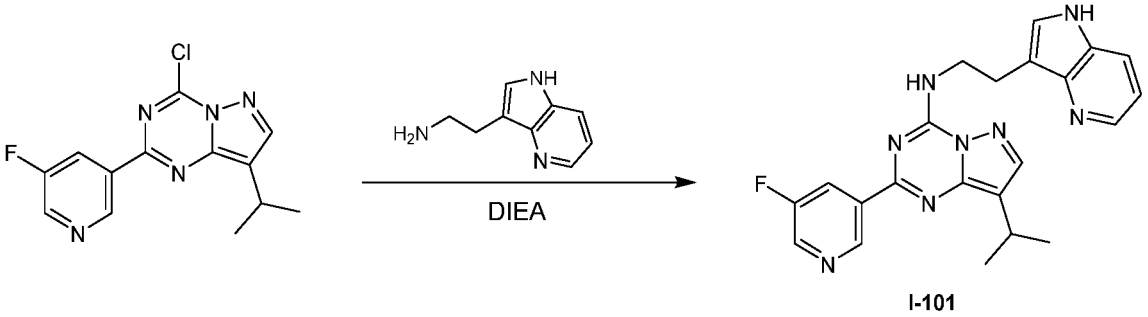
Ejemplo 99

Síntesis de I-101

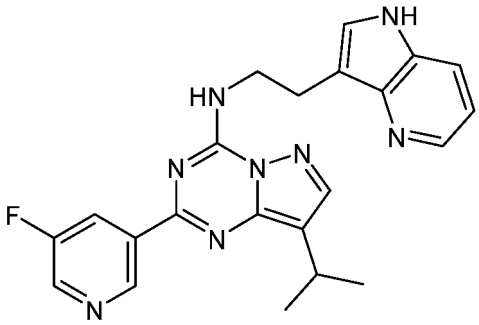


I-101

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-101)**

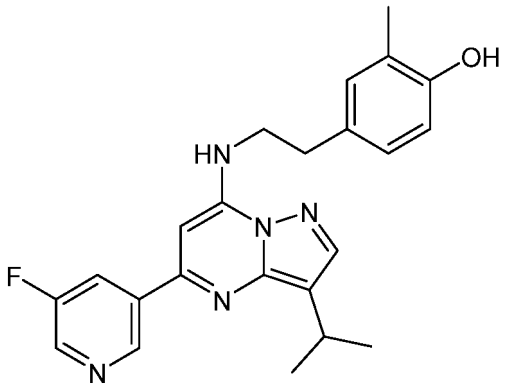


A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (40 mg, 137.12 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (33.58 mg, 164.55 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (53.17 mg, 411.37 µmol, 71.65 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%- 50%, 12min) para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (26.15 mg, 49.73

µmol, 36.27% de rendimiento, 100% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.43-9.38 (m, 1H), 9.00-8.93 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.3 $[M+H]^+$.

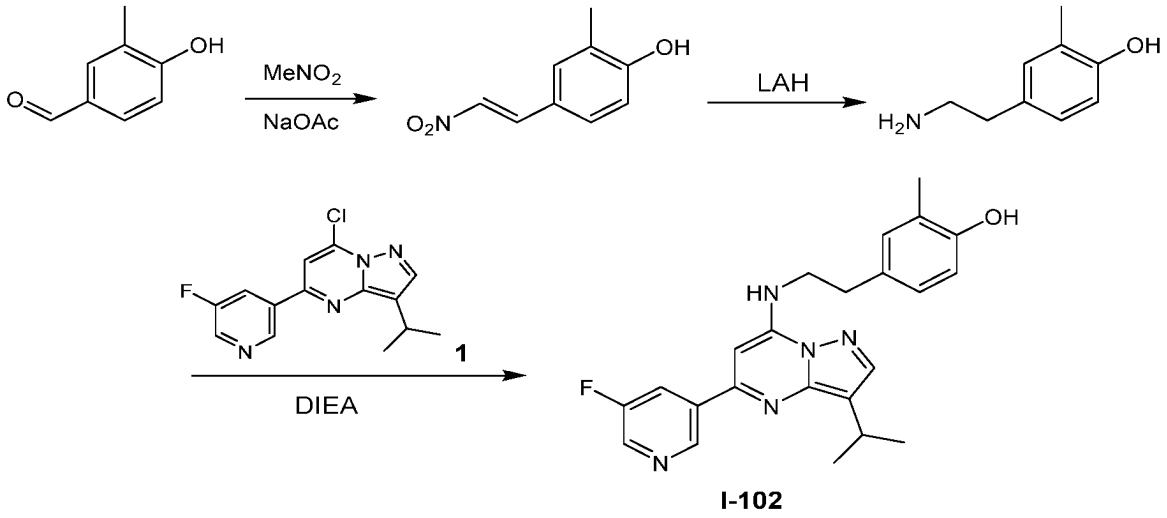
Ejemplo 100

Síntesis de I-102



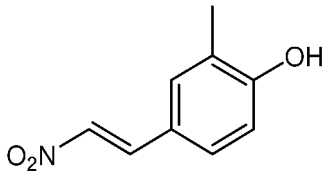
I-102

Esquema de reacción sintético:



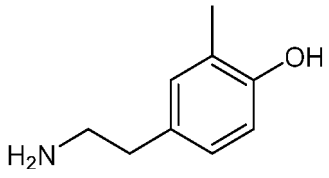
I-102

Paso 1: **2-metil-4-[(*E*)-2-nitrovinil]fenol**



Una mezcla de 4-hidroxi-3-metil-benzaldehído (1 g, 7.34 mmol, 1 *eq*) y NaOAc (602.53 mg, 7.34 mmol, 1 *eq*) en CH_3NO_2 (10 mL) se agitó a 110°C durante 48 h. La TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.23) indicó que el material de partida se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.23) para producir 2-metil-4-[(*E*)-2-nitrovinil]fenol (400 mg, 1.12 mmol, 15.2% de rendimiento, 50% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 180.1 $[M+H]^+$

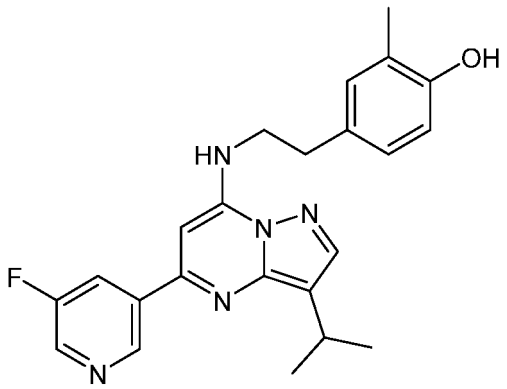
Paso 2: **4-(2-aminoetil)-2-metil-fenol**



A una solución de 2-metil-4-[(*E*)-2-nitrovinil]fenol (400 mg, 1.12 mmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió LAH (1 M, 3.35 mL, 3 *eq*) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 70°C

durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (0.25 mL), NaOH al 15% (0.25 mL) y agua (0.75 mL). Luego la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(2-aminoetil)-2-metil-fenol (350 mg, crudo) como un aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.60 -1.57 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 152.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-2-metilfenol (I-102)**

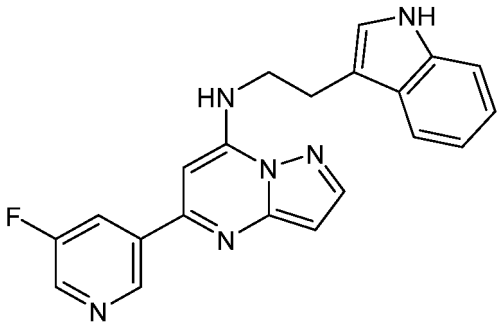


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 165.11 µmol, 1.0 *eq*) y 4-(2-aminoetilo)-2-metil-fenol (29.96 mg, 198.13 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (64.02 mg, 495.33 µmol, 86.28 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó con MeOH (20 mL), se filtró. La torta filtrada se liofilizó para producir 4-[2-[[5-(5-fluoro-3-

piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-2-metilfenol (26.08 mg, 63.29 µmol, 38.3% de rendimiento, 98.4% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^+$.

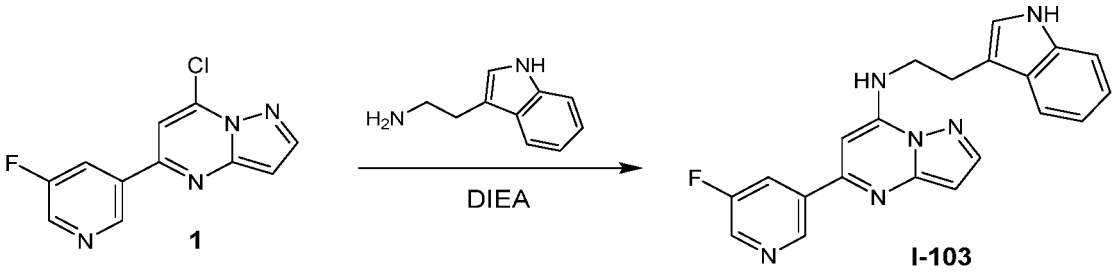
Ejemplo 101

Síntesis de I-103

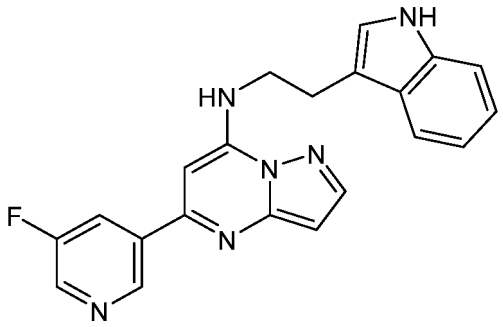


I-103

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-103)**

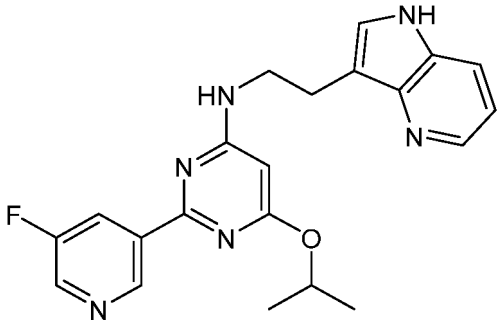


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (30 mg, 110.76 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (42.94 mg, 332.28 µmol, 57.88 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (24.00 mg, 149.80 µmol, 1.35 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 29 %-49%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (25.41 mg, 52.74 µmol, 47.62% de rendimiento, 100% de pureza, sal 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89- 6.84 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H); ES-LCMS

m/z 373.3 $[M+H]^+$.

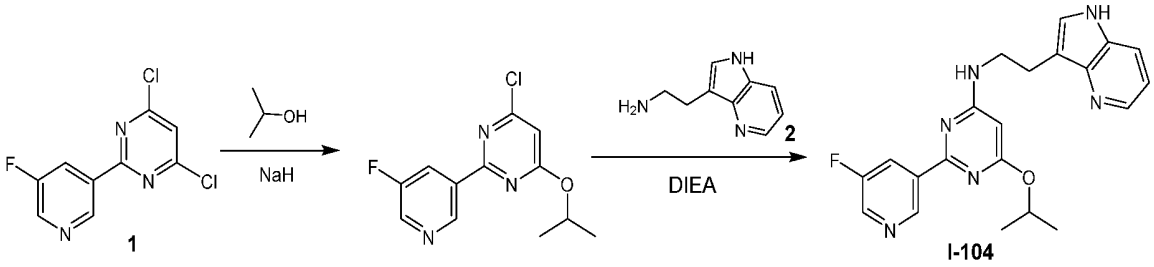
Ejemplo 102

Síntesis de I-104

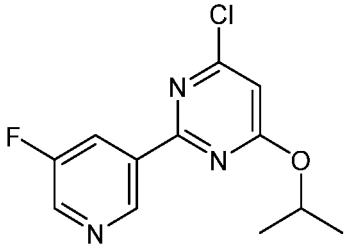


I-104

Esquema de reacción sintético:



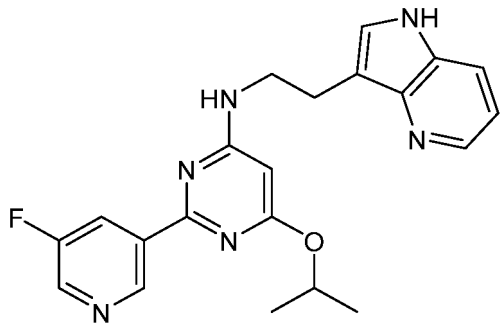
Paso 1: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina**



A una solución de *i*-PrOH (43.10 mg, 717.06 µmol, 54.90 µL, 1 *eq*) en THF (8 mL) se le añadió NaH (34.42 mg, 860.47 µmol, 60% de pureza, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 4,6-dicloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirimidina (175 mg, 717.06 µmol, 1.0 *eq*) a la solución

anterior y la mezcla se agitó a 15°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina (220 mg, 690.36 µmol, 96.2% de rendimiento, 84.0% % de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 268.1, 270.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirimidin-4-amina (I-104)**

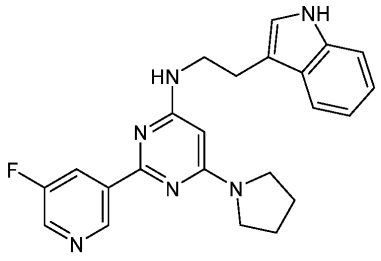


4-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-pirimidina (60 mg, 188.28 µmol, 1.0 *eq*), 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-ilo)etanamina (45 mg, 220.53 µmol, 1.17 *eq*) y DIEA (73.00 mg, 564.84 µmol, 98.38 µL, 3.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se introdujeron en un tubo de microondas. El tubo sellado se calentó a 125°C durante 6 h en microondas. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirimidin-4-amina (20.08 mg, 38.97 µmol, 20.7% de rendimiento, 97.4% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 1.0, 2.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 $[M+H]^+$.

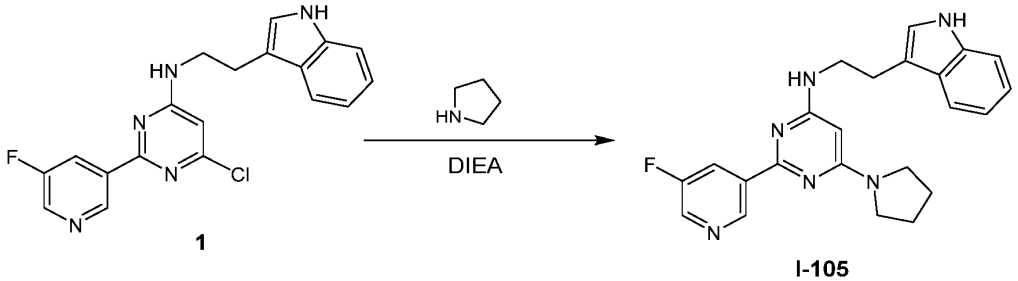
Ejemplo 103

Síntesis de I-105

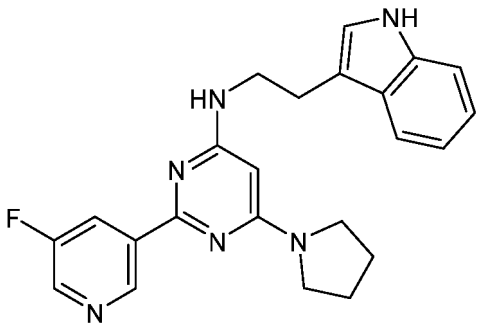


I-105

Esquema de reacción sintético:



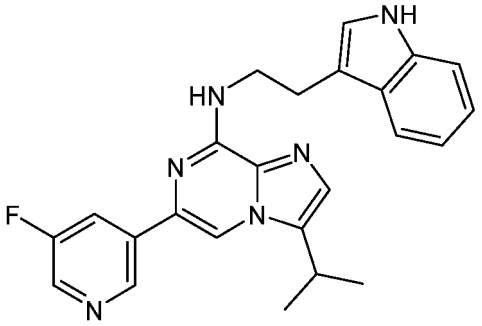
Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-amina (I-105)**



6-Cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina (80 mg, 215.33 µmol, 1.0 *eq*), pirrolidina (1.28 g, 17.97 mmol, 1.5 mL, 83.45 *eq*) y DIEA (139.15 mg, 1.08 mmol, 187.53 µL, 5.0 *eq*) se tomaron en un tubo de microondas en *i*-PrOH (1.5 mL). El tubo sellado se calentó a 130°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-amina (47.28 mg, 91.26 µmol, 42.3% de rendimiento, 98.8% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.15 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.00 (s, 4H); ES-LCMS *m/z* 403.3 $[M+H]^+$.

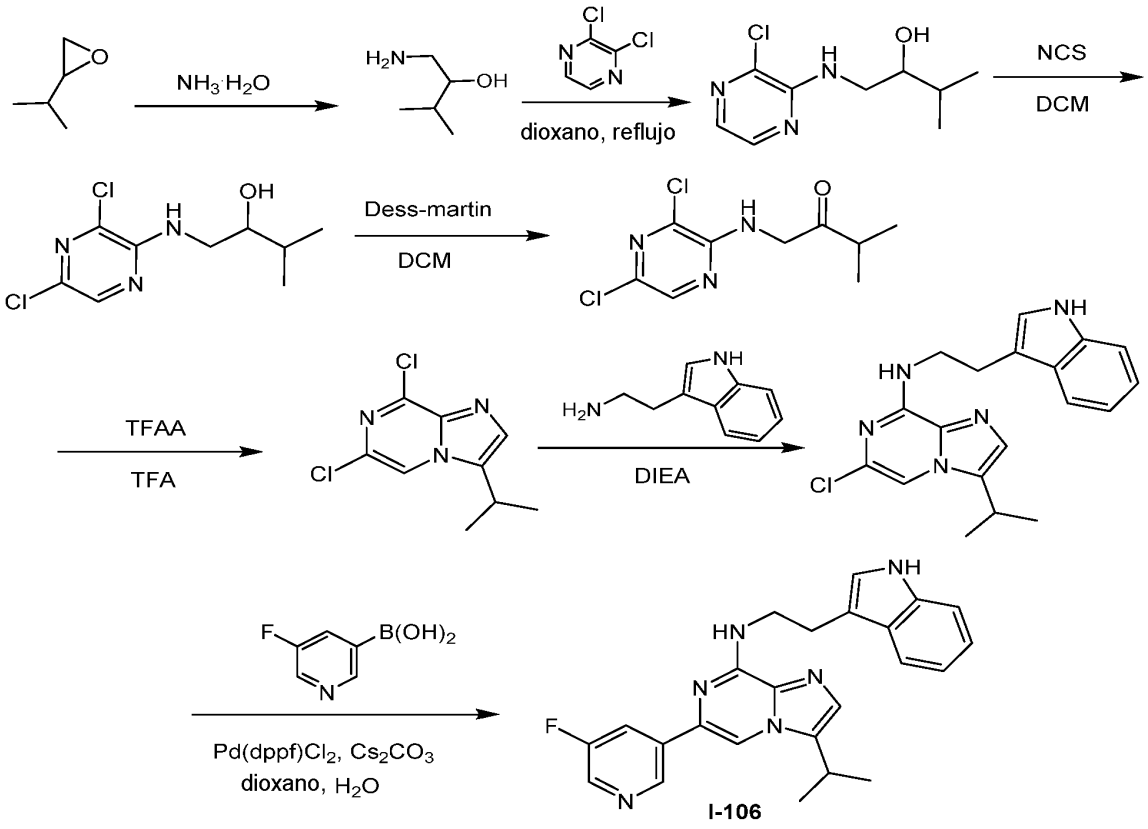
Ejemplo 104

Síntesis de I-106

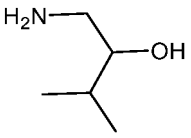


I-106

Esquema de reacción sintético:



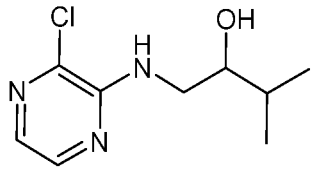
Paso 1: **1-amino-3-metil-butan-2-ol**



Una mezcla de 2-isopropiloxirano (600 mg, 6.97 mmol,

1 *eq*) en $NH_3 \cdot H_2O$ (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. Luego, la mezcla se agitó a 10-15°C durante 16 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, 1-amino-3-metil-butan-2-ol (700 mg, 6.79 mmol, 97.4% de rendimiento, crudo) como un aceite incoloro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.39-3.22 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 6 H); ES-LCMS *m/z*. No se encontró la masa correcta.

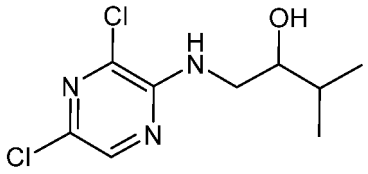
Paso 2: **1-[(3-cloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ol**



Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (670 mg, 4.50 mmol, 1 *eq*) y 1-amino-3-metil-butan-2-ol (695.93 mg, 6.75 mmol, 1.5 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.54) mostró que el material de partida no se consumió por completo y se encontraron nuevas manchas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.54) para dar el

producto 1 -[(3-cloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ol (500 mg, 2.27 mmol, 50.5% de rendimiento, 98.0% de pureza) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 2.4, 6.5, 13.8 Hz, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* = 6.8, 10.6 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 216.0, 218.1 $[M+H]^+$.

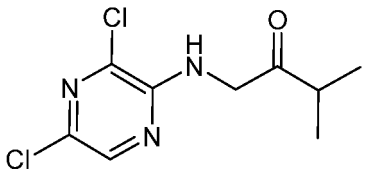
Paso 3: **1-[(3,5-dicloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ol**



Una mezcla de 1-[(3-cloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ol (380 mg, 1.73 mmol, 1 *eq*) y NCS (276.68 mg, 2.07 mmol, 1.2 *eq*) en $CHCl_3$ (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y se agitó a 70°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.46) para dar el producto de 1 -[(3.5-dicloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ol (345 mg, 1.23 mmol, 71.1% de rendimiento, 89.0% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 2.8, 6.7, 13.7 Hz, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* = 6.8,

10.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 250.0, 252.0 $[M+H]^+$.

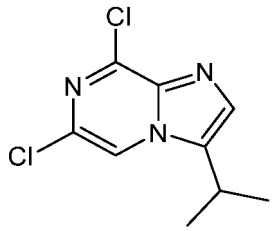
Paso 4: **1-[(3,5-dicloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ona**



A una solución de 1-[(3,5-dicloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ol (405 mg, 1.44 mmol, 1 *eq*) en DCM (30 mL) se le añadió Dess-Martin (733.47 mg, 1.73 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51) mostró que quedaba aproximadamente el 50% del material de partida. Se añadió Dess-Martin (300 mg, 0.71 mmol) y la reacción se agitó a 20°C durante 16 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51) mostró que quedaba aproximadamente el 20% del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51) para dar el producto de 1-[(3,5-dicloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ona (200 mg, 669.06 µmol, 46.4% de rendimiento, 83.0 % de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H),

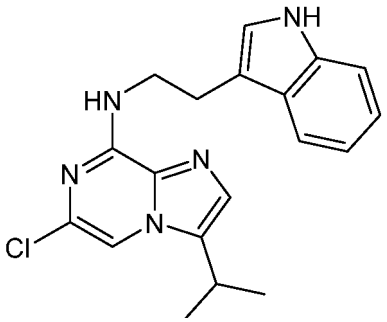
2.76 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 247.9, 249.9 $[M+H]^+$.

Paso 5: **6,8-dicloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazina**



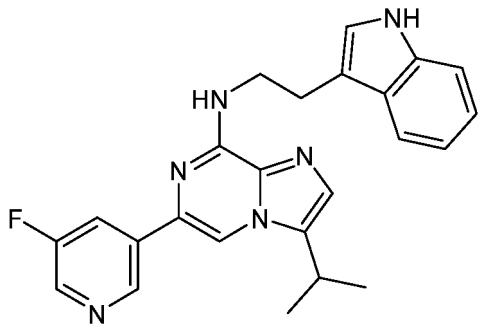
A una solución de 1-[(3,5-dicloropirazin-2-il)amino]-3-metil-butan-2-ona (180 mg, 602.16 µmol, 1 *eq*) en TFA (2 mL) se le añadió TFAA (379.41 mg, 1.81 mmol, 251.27 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.48) para dar el producto 6.8-dicloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazina (120 mg, 521.53 µmol, rendimiento 86.6%, pureza 100.0%) como un sólido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 230.0, 232.0 $[M+H]^+$.

Paso 6: **6-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina**



A una solución de 6,8-dicloro-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazina (50 mg, 217.30 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (41.78 mg, 260.76 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (84.25 mg, 651.91 µmol, 113.55 µl, 3.0 equiv.). La mezcla se agitó a 45°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.44) para dar el producto 6-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (60 mg, 162.78 µmol, 74.9% rendimiento, 96.0% de pureza) como aceite café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (br s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 354.0, 356.1 $[M+H]^+$.

Paso 7: **6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (I-106)**

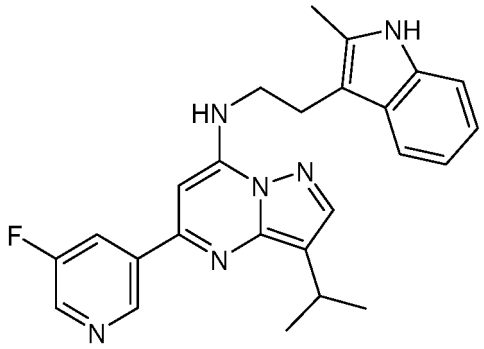


6-Cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (60 mg, 162.78 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (45.87 mg, 325.56 µmol, 2.0 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (11.91 mg, 16.28 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (159.11 mg, 488.35 µmol, 3.0 *eq*) se introdujeron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL). La mezcla se purgó con N_2 durante 3 min. El tubo sellado se calentó a 110°C durante 30 minutos en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4um; fase móvil: [agua (HCl al 0.05%)-ACN]; B%: 30%-60%, 12 min), seguido de liofilización para producir 6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (50.13 mg, 94.00 µmol, 57.8% de rendimiento, 98.2% de pureza, 3HCl) como

un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.21 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.3 $[M+H]^+$.

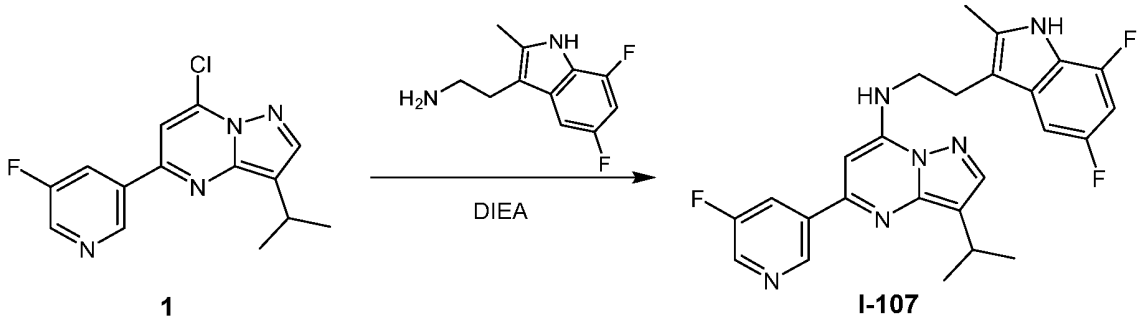
Ejemplo 105

Síntesis de I-107



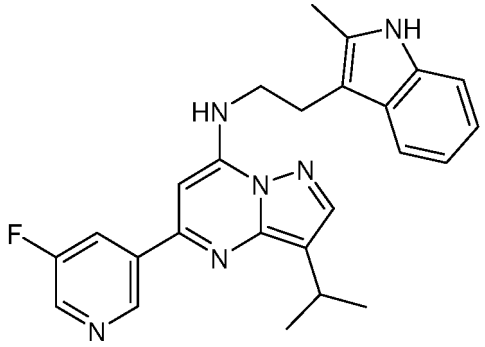
I-107

Esquema de reacción sintético:



1 **I-107**

Paso 1: ***N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-107)**

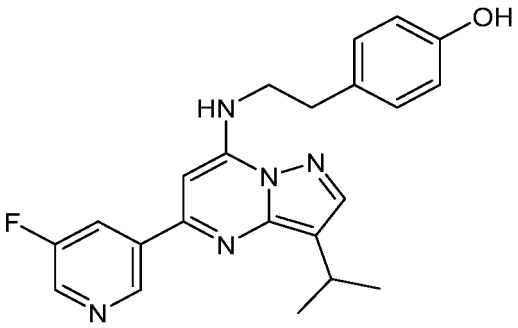


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (120 mg, 404.51 µmol, 1 *eq*) y 2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (182.19 mg, 606.76 µmol, 1.5 *eq*, ácido oxálico) en *i*-PrOH (20 mL) se le añadió DIEA (261.40 mg, 2.02 mmol, 352.29 µL, 5.0 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 63 %-93%, 10 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(5,7-difluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (94.41 mg, 196.14 µmol, 48.5% de rendimiento, 96.5% de pureza, 92.85 mg fue para el suministro) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.20 (dd, *J* = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 6.34 (s, 1H),

3.69 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.19 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 465.3 $[M+H]^+$.

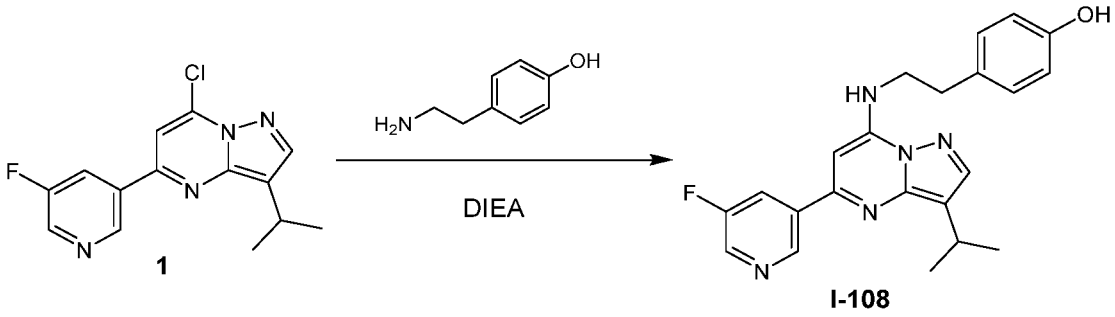
Ejemplo 106

Síntesis de I-108

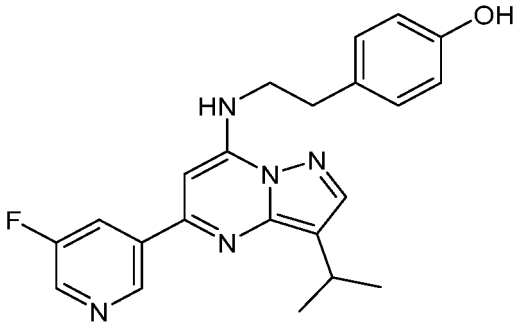


I-108

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenol (I-108)**

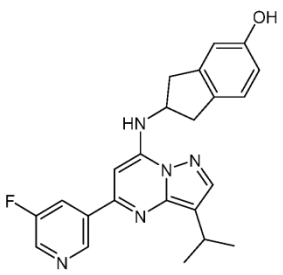


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-

isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (52.08 mg, 171.99 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió 4-(2-aminoetil)fenol (28.31 mg, 206.38 µmol, 1.2 *eq*) y DIEA (66.68 mg, 515.96 µmol, 89.87 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (MeCN/H_2O como eluyentes, condición ácida, Instrumento: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 µm/Fase móvil: agua (0.05% HCl)-CAN/Gradiente: B de 42% a 72% en 10 min/Velocidad de flujo: 25 mL/min), seguido de liofilización para producir 4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenol (49.37 mg, 105.68 µmol, 61.5% de rendimiento, 99.4% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.1 $[M+H]^+$.

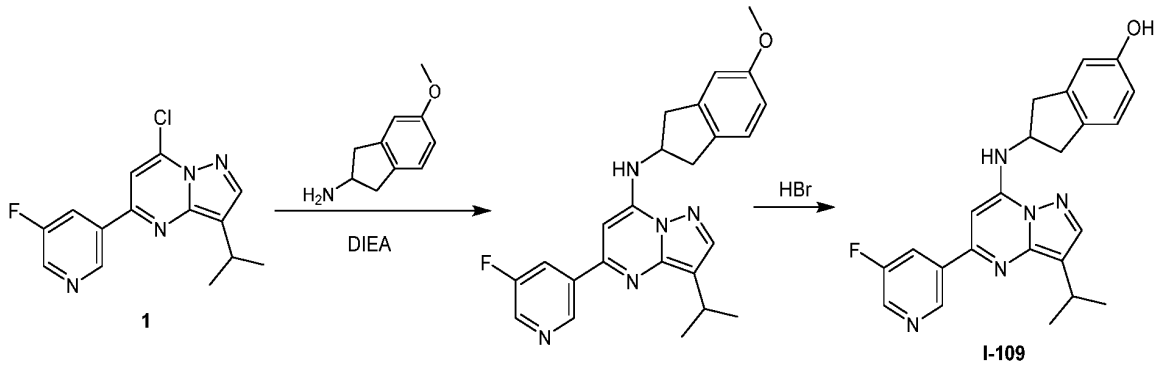
Ejemplo 107

Síntesis de I-109

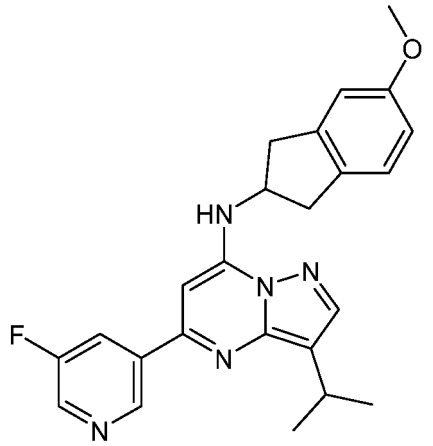


I-109

Esquema de reacción sintético:



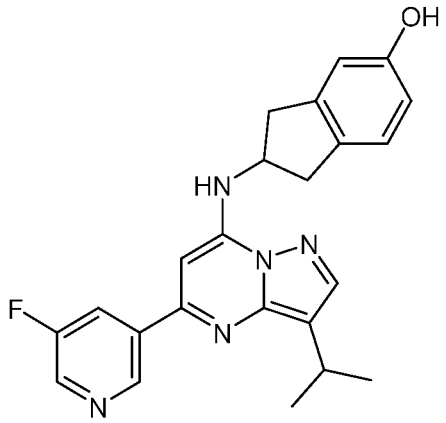
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (80 mg, 264.17 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (102.42 mg, 792.51 µmol, 138.04 µL, 3.0 *eq*) y 5-metoxiindan-2-amina (60 mg, 367.61 µmol, 1.39 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.70) para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-

isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (120 mg, 155.51 µmol, 58.9% de rendimiento, 54.1% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (td, *J* = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (ddd, *J* = 6.8, 12.6, 15.7 Hz, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.08 (dt, *J* = 4.5, 16.1 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-109)**

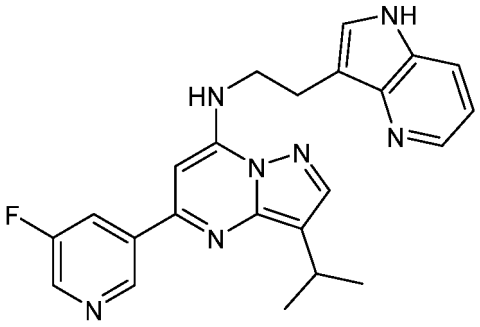


Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-(5-metoxiindan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (95 mg, 123.11 µmol, 1 *eq*) en HBr (9 mL) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 49 %-79%, 10min). La

fracción deseada se liofilizó para producir 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (30.69 mg, 61.40 µmol, 49.8% de rendimiento, 95.3% de pureza, sal de 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$.

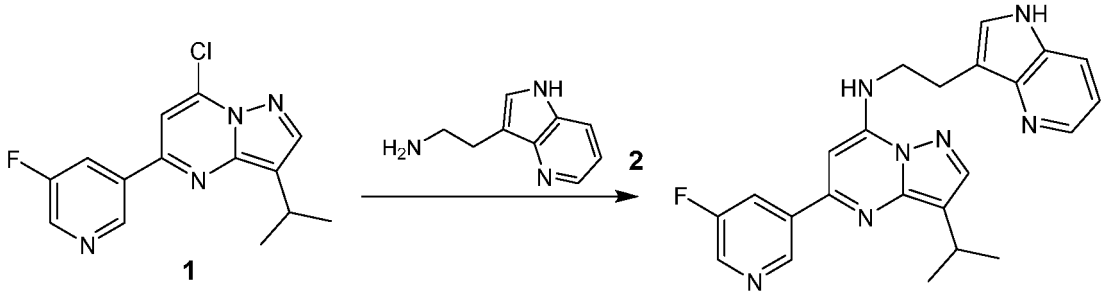
Ejemplo 108

Síntesis de I-110



I-110

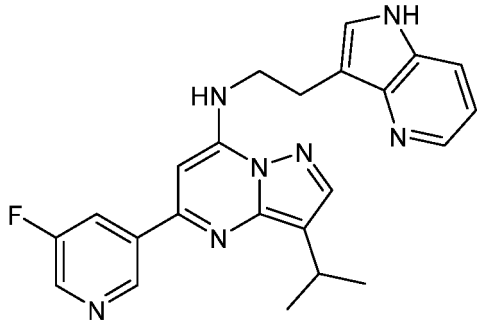
Esquema de reacción sintético:



I-110

Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(1*H*-**

pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-110)

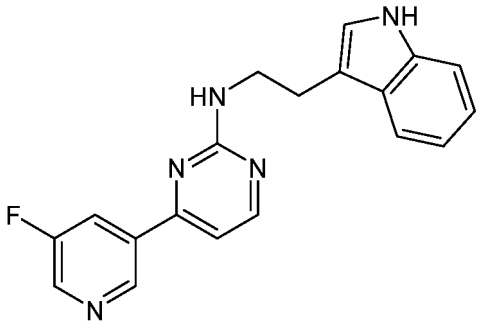


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (45 mg, 123.83 µmol, 1.0 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se le añadió DIEA (48.01 mg, 371.49 µmol, 64.70 µL, 3.0 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (25 mg, 155.08 µmol, 1.25 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20 %-50%, 10min). La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (16.32 mg, 30.38 µmol, 24.5% de rendimiento, 97.7% de pureza, sal de 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57-8.52 (m, 2H), 8.35 (td, *J* = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H);

ES-LCMS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$.

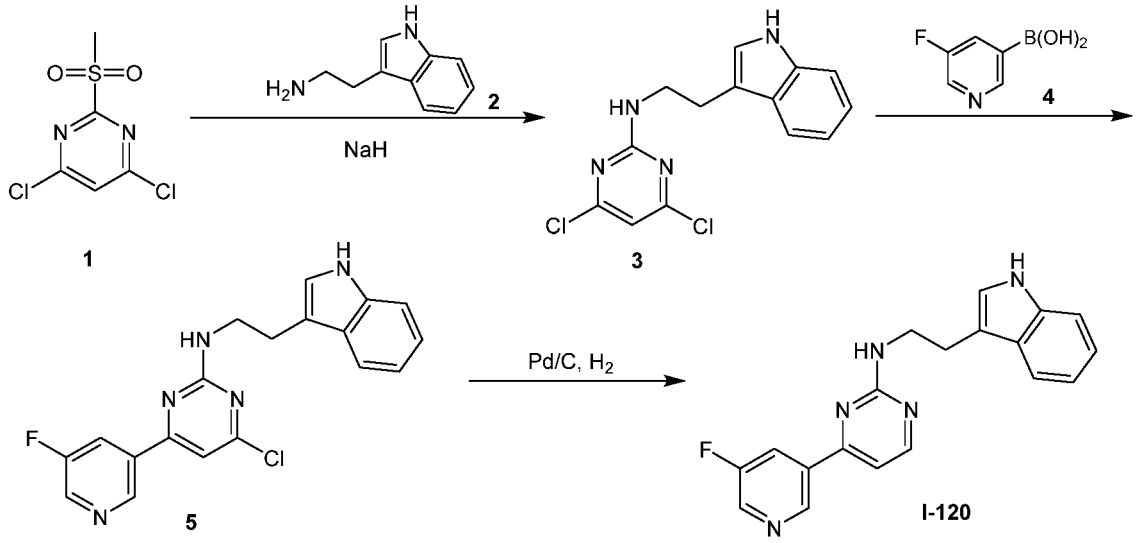
Ejemplo 109

Síntesis de I-120

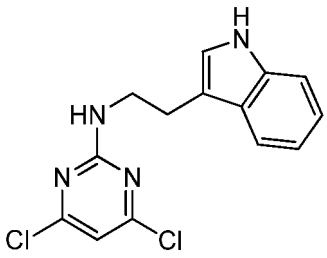


I-120

Esquema de reacción sintético:



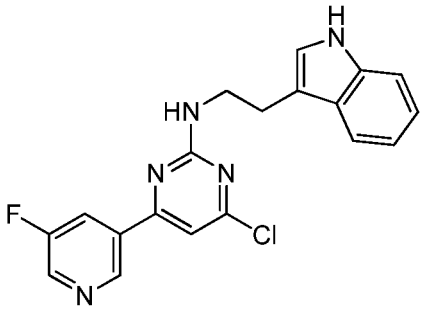
Paso 1: **4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina**



A una mezcla de 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (2.96 g,

18.50 mmol, 1.05 *eq*) en THF (50 mL) se le añadió NaH (1.06 g, 26.42 mmol, 1.5 *eq*). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C bajo atmósfera de N_2. Se añadió a la mezcla por goteo una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfonil-pirimidina (4 g, 17.62 mmol, 1 *eq*) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a -55°C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución de NH_4Cl 1 N (5 mL) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) para producir 4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (2.1 g, 5.81 mmol, 33.0% de rendimiento, 85% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.61-6.53 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 307.0, 309.1 $[M+H]^+$.

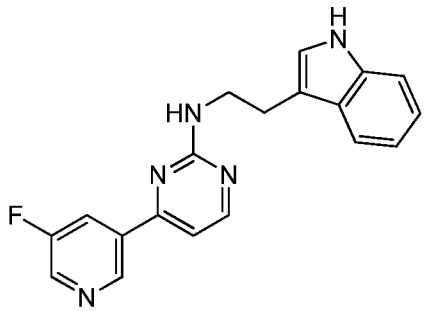
Paso 2: **4-cloro-6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina**



A una mezcla de 4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (300 mg, 830.14 mol, 1 *eq*) y ácido

(5-fluoro-3-piridil)borónico (93.58 mg, 664.11 mol, 0.8 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (540.95 mg, 1.66 mmol, 2 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (60.74 mg, 83.01 mol, 0.1 *eq*) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 110°C durante 20 min en microondas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.33) para producir 4-cloro-6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (70 mg, 171.29 mol, 20.6% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.91 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 368.1, 370.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (I-120)**

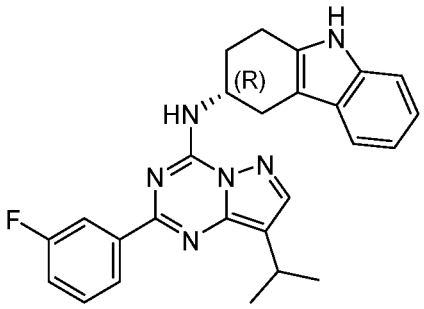


A una solución de 4-cloro-6-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (70 mg, 171.29 mol, 1 *eq*) en MeOH (5 mL) y $NH_3.H_2O$ (0.2 mL) se le añadió Pd/C (30 mg,

10% de pureza). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 10°C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 33%-63%, 8 min), seguido de liofilización para producir 4-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (20.8 mg, 50.20 µmol, 29.3% de rendimiento, 98.1% de pureza, 2 HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.06 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.32-8.06 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.24-7.04 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 334.1 $[M+H]^+$.

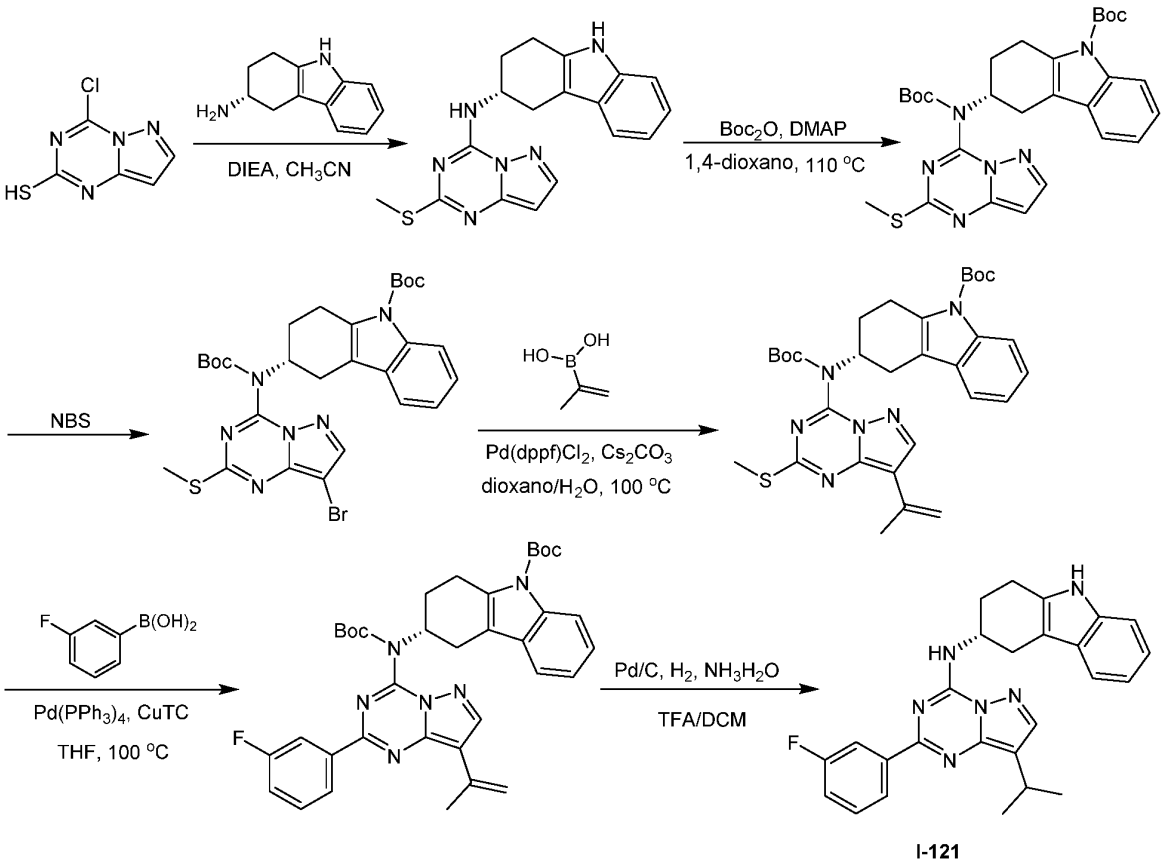
Ejemplo 110

Síntesis de I-121



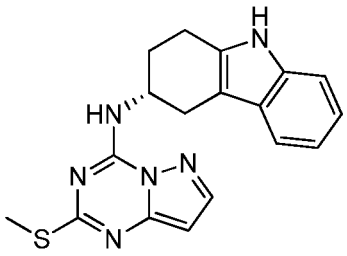
I-121

Esquema de reacción sintético:



I-121

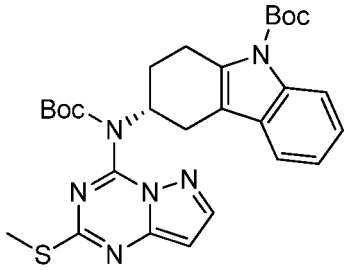
Paso 1: **(3*R*)-*N*-(2-metilsulfanilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



A una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (500 mg, 1.69 mmol, 1 equiv., HCl) en MeCN (30 mL) se le añadió DIEA (1.31 g, 10.12 mmol, 1.76 mL, 6 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina

(314.20 mg, 1.69 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4) para producir (3*R*)-*N*-(2-metilsulfanilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (300 mg, 770.46 µmol, 45.7% de rendimiento, 90% pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90-7.77 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.28 (dd, *J* = 5.0, 15.5 Hz, 1H), 3.00-2.78 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 351.2 $[M+H]^+$.

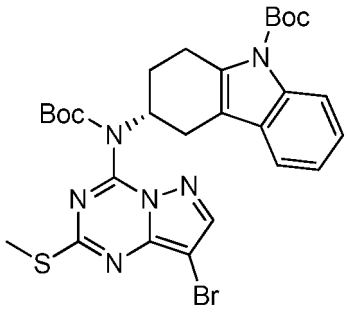
Paso 2: **(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(2-metilsulfanilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de (3*R*)-*N*-(2-metilsulfanilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (200 mg, 513.64 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió DMAP (188.25 mg, 1.54 mmol, 3 *eq*) y Boc_2O (672.60 mg, 3.08 mmol, 708.00 µL, 6 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 24 h. La mezcla se concentró. El

material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5) para producir (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(2-metilsulfanilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 492.49 µmol, 95.9% de rendimiento, 90.4% de pureza) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11-8.02 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 3.31-3.01 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.17 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.32 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 551.3 $[M+H]^+$.

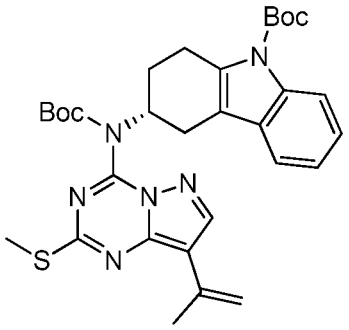
Paso 3: **(3*R*)-3-[(8-bromo-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(2-metilsulfanilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 426.82 µmol, 1 *eq*) en MeCN (20 mL) y DCM (20 mL) se le añadió NBS (79.76 mg, 448.17 µmol, 1.05 *eq*). La mezcla se

agitó a 10°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 5/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.58) para producir (3*R*)-3-[(8-bromo-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 299.89 µmol, 70.3% de rendimiento, 94.4% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.23-3.02 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (td, *J* = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 2.23- 2.21 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 629.2, 631.2 $[M+H]^+$.

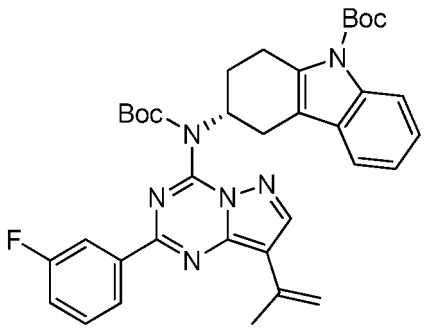
Paso 4: **(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropenil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de (3*R*)-3-[(8-bromo-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 299.89 µmol, 1 *eq*), 2-isopropenil-4,4,5,5-

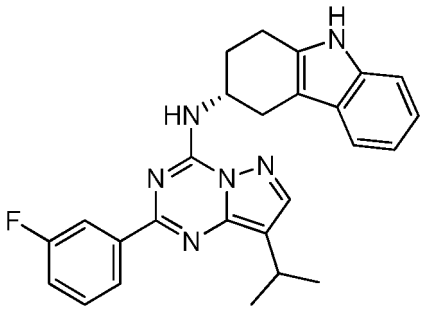
tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (75.59 mg, 449.83 µmol, 1.5 *eq*) en 1,4-dioxano (4 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (293.13 mg, 899.67 µmol, 3 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (21.94 mg, 29.99 µmol, 0.1 *eq*) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 110°C durante 1 h en microondas. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65) para producir (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropenil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 274.23 µmol, 91.5% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13-8.05 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 5H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 591.3 $[M+H]^+$.

Paso 5: **(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-[2-(3-fluorofenil)-8-isopropenil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



Una mezcla de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropenil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 213.29 µmol, 1 *eq*), ácido (3-fluorofenil)borónico (89.53 mg, 639.88 µmol, 3 *eq*), $Pd(PPh_3)_4$ (24.65 mg, 21.33 µmol, 0.1 *eq*) y CuTC (122.02 mg, 639.88 µmol, 3 *eq*) en THF (2 mL) se recogió en un tubo de microondas en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h en microondas. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó con TLC preparativa (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.68) para proporcionar (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-[2-(3-fluorofenil)-8-isopropenil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 64.11 µmol, 30.1% de rendimiento, 58.5% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21-8.13 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.22-2.14 (m, 5H), 1.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 18H); ES-LCMS *m/z* 639.4 $[M+H]^+$.

Paso 6: **(3*R*)-*N*-[2-(3-fluorofenil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-121)**

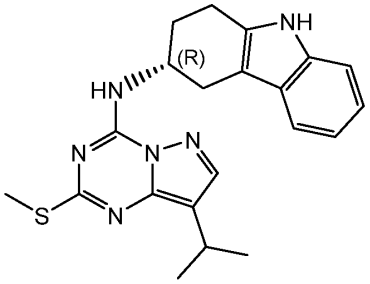


A una solución de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-[2-(3-fluorofenil)-8-isopropenil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 54.95 µmol, 1 *eq*) y $NH_3.H_2O$ (546.00 mg, 4.36 mmol, 600.00 µL, pureza del 28%, 79.38 *eq*) en MeOH (15 mL) se le añadió Pd/C (30 mg, 9.16 µmol, 10% de pureza). La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 25°C durante 6 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró. Al residuo se le añadió DCM (3 mL) y TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 245.78 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 80%-100%, 8 min.), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(3-fluorofenil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (12.51 mg, 26.23 µmol, 9.8% de rendimiento, 100% de pureza, HCl, OR: $[\alpha]^{22.4}_D$ = +9.972, (MeOH, c = 0.071 g/100 mL)) como un sólido

amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (dt, *J* = 5.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.30 -2.19 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

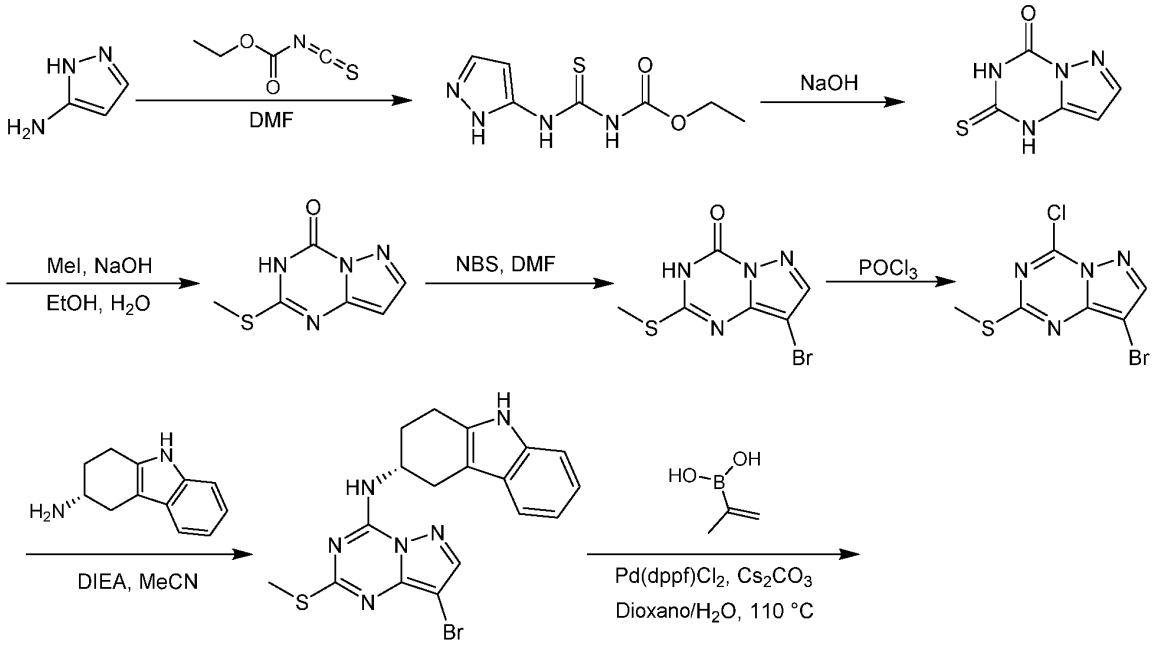
Ejemplo 111

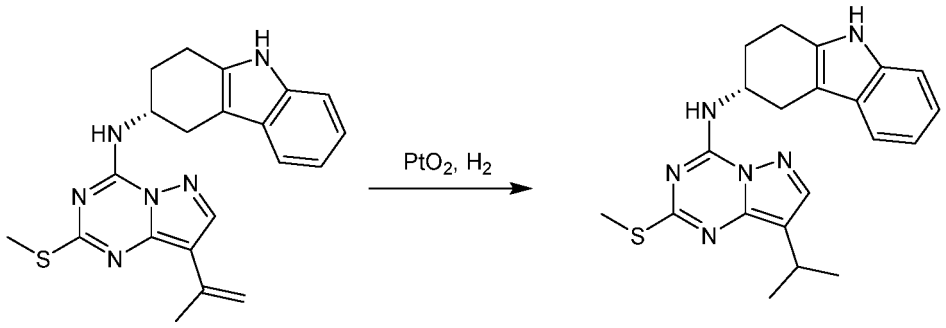
Síntesis de I-122



I-122

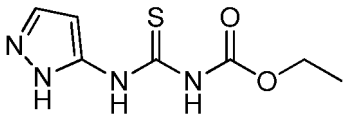
Esquema de reacción sintético:





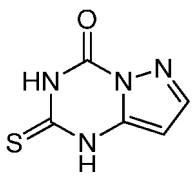
I-122

Paso 1: ***N*-(1*H*-pirazol-5-ilcarbamotioil)carbamato de etilo**



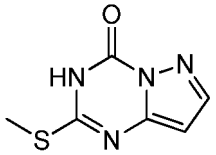
A una suspensión de 3*H*-pirazol-3-amina (15.84 g, 190.62 mmol, 1 *eq*) en DCM (160 mL) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (25 g, 190.62 mmol, 22.52 mL, 1 *eq*) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con DCM (20 mL x 2), se secó para producir *N*-(1*H*-pirazol-5-ilcarbotioil)carbamato de etilo (26 g, 109.22 mmol, 57.3% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-Tioxo-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona**



A una mezcla de *N*-(1*H*-pirazol-5-ilcarbamotioil)carbamato de etilo (25.5 g, 107.12 mmol, 1 *eq*) en MeCN (300 mL) se le agregó K_2CO_3 (44.42 g, 321.36 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 85°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se ajustó el pH a 5-6 con HCl 2 N. Los solventes se evaporaron y el residuo se suspendió en agua (600 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua (60 mL x 2), se secó para producir 2-tioxo-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (16 g, 90.38 mmol, 84.4% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 169.1 $[M+H]^+$.

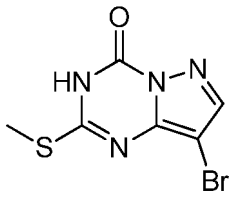
Paso 3: **2-metilsulfanil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona**



A una suspensión de 2-tioxo-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (16 g, 90.38 mmol, 1 *eq*) en EtOH (120 mL) se le añadió NaOH (7.23 g, 180.76 mmol, 2 *eq*) en H_2O (9.6 mL), MeI (15.96 g, 112.44 mmol, 7.0 mL, 1.24 *eq*) se añadió por goteo. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1N ac. (80 mL) y EtOH se evaporó. La mezcla se filtró, se lavó con H_2O (50 mL x 2). La torta del filtro se secó para producir 2-metilsulfanil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (16 g, 83.42 mmol, 92.3% de rendimiento,

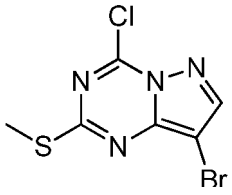
95% de pureza) como un Blanco sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 183.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: **8-bromo-2-metilsulfanil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ina**



A una solución de 2-metilsulfanil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (3.0 g, 15.64 mmol, 1 *eq*) en DMF (30 mL) se le añadió NBS (2.51 g, 14.08 mmol, 0.9 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 0.5 h. La mezcla se concentró para producir 8-bromo-2-metilsulfanil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (4 g, 12.26 mmol, 78.4% de rendimiento, 80% de pureza) como aceite verde. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.72 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 261.0, 263.0 $[M+H]^+$.

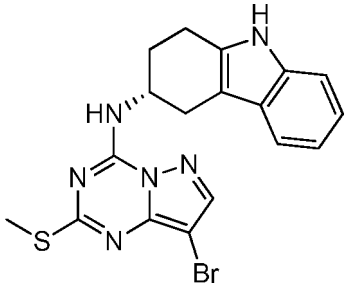
Paso 5: **8-bromo-4-cloro-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



Una suspensión de 8-bromo-2-metilsulfanil-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (2.0 g, 6.13 mmol, 1 *eq*) y *N*,*N*-dimetilanilina (742.58 mg, 6.13 mmol, 776.76 µL, 1 *eq*) en $POCl_3$ (16.50 g, 107.61 mmol, 10 mL, 17.56 *eq*) se agitó a 130°C

durante 4 h. La mezcla se le añadió a agua (100 mL) a 0°C, se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.8) para producir 8-bromo-4-cloro-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (600 mg, 2.08 mmol, 33.9% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 278.9, 280.9 $[M+H]^+$.

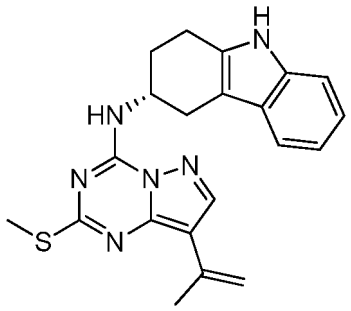
Paso 6: **(3*R*)-*N*-(8-bromo-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



A una solución de 8-bromo-4-cloro-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (600 mg, 2.08 mmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (12 mL) se le añadió DIEA (807.22 mg, 6.25 mmol, 1.09 mL, 3 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (426.55 mg, 2.29 mmol, 1.10 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se concentró, se extrajo con EtOAc (60 mL x 3).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir (3*R*)-*N*-(8-bromo-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (800 mg, 1.68 mmol, 80.6% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86-7.80 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 429.1, 431.1 $[M+H]^+$.

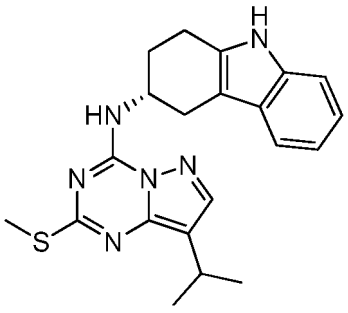
Paso 7: **(3*R*)-*N*-(8-isopropenil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



A una mezcla de (3*R*)-*N*-(8-bromo-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (400 mg, 838.50 µmol, 1 *eq*), Pd(dppf)Cl_2 (61.35 mg, 83.85 µmol, 0.1 *eq*), Cs_2CO_3 (683.00 mg, 2.10 mmol, 2.5 *eq*) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (2.5 mL) se le añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (704.51

mg, 4.19 mmol, 5 *eq*) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 110°C durante 1.5 h bajo atmósfera de N_2 bajo microondas. La mezcla de reacción combinada se concentró, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.46) para producir (3*R*)-*N*-(8-isopropenil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (250 mg, 550.57 µmol, 65.6% de rendimiento, 86% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 4.8, 15.5 Hz, 1H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 391.2 $[M+H]^+$.

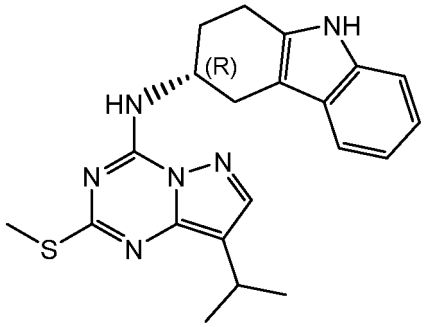
Paso 8: **(3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-122)**



A una mezcla de (3*R*)-*N*-(8-isopropenil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 220.23 µmol, 1 *eq*) en EtOAc (12 mL) se le añadió PtO_2 (250 mg, 1.10 mmol, 5.00 *eq*) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 15°C durante 20 min en atmósfera de H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 70%-100%, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (50 mg, 116.56 µmol, 52.9% de rendimiento, 100% de pureza, HCl) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 4.9, 14.7 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 $[M+H]^+$.

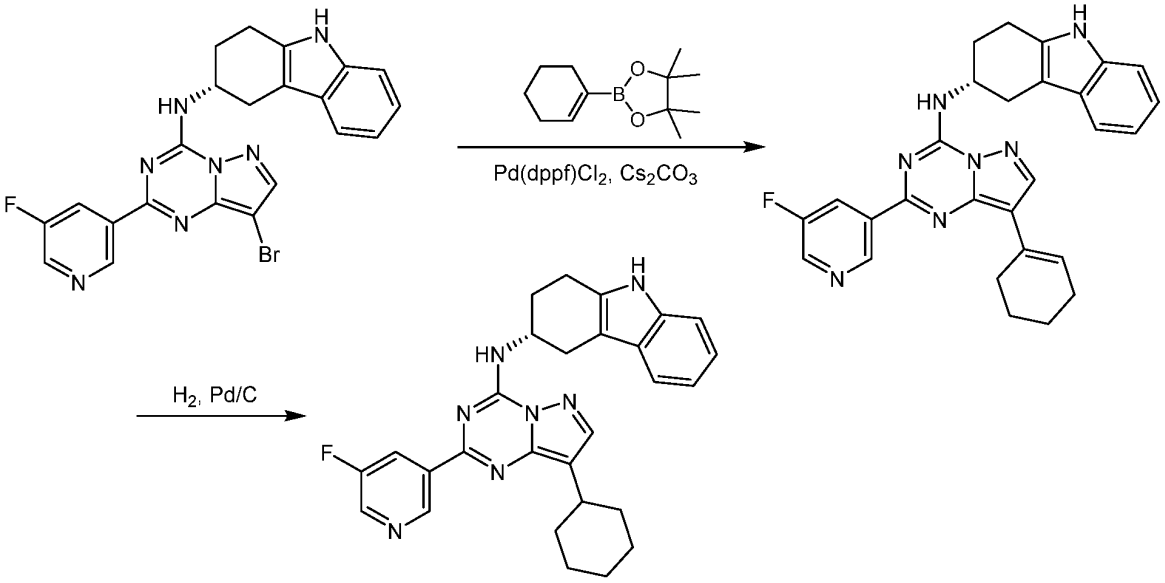
Ejemplo 112

Síntesis de I-123



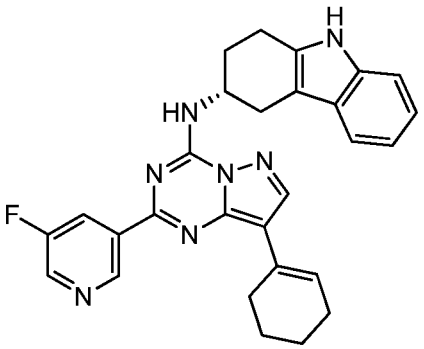
I-123

Esquema de reacción sintético:



I-123

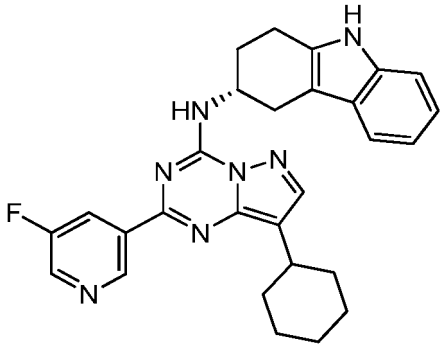
Paso 1: **(3*R*)-*N*-[8-(ciclohexen-1-il)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



Una mezcla de (3*R*)-*N*-[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (200 mg, 408.10 µmol, 1 *eq*), 2-(ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (84.94 mg, 408.10 µmol, 87.75 µL, 1 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (29.87 mg, 40.81 µmol, 0.1 *eq*), Cs_2CO_3 (332.47 mg, 1.02 mmol, 2.5 *eq*) en H_2O (2 mL) y 1,4-dioxano (6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó a 90°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EA = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.7) para producir (3*R*)-*N*-[8-(ciclohexen-1-il)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (110 mg, 193.83 µmol, 47.5% de rendimiento, 84.5% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.79-8.66 (m, 1H), 8.48-8.37 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 -6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.12 (dd, *J* = 5.1, 14.9 Hz, 1H), 3.07-2.83 (m, 3H), 2.24-2.15 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 480.3 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[8-ciclohexil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-123)**

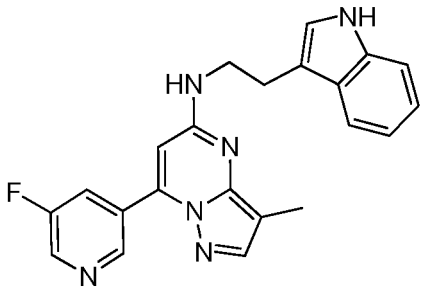


A una solución de (3*R*)-*N*-[8-(ciclohexen-1-il)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (90 mg, 158.59 µmol, 1 *eq*) en EtOAc (5 mL) se le añadió Pd/C (50 mg, 10% de pureza) bajo N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 10°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 85%-100%, 8

min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[8-ciclohexil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (16.46 mg, 28.78 µmol, rendimiento del 18.2%, pureza del 96.9%, 2HCl, O: $[\alpha]^{24.6}_{D}$ = 9.235 (7.5 mg/10 mL en MeOH)) como un sólido amarillo (Rotación óptica: $[\alpha]^{25}_{D}$ = 9.235 (7.5 mg/10 mL en MeOH)). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 1.6, 9.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.20-2.19 (m, 2H), 1.82 -1.79 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 482.3 $[M+H]^{+}$.

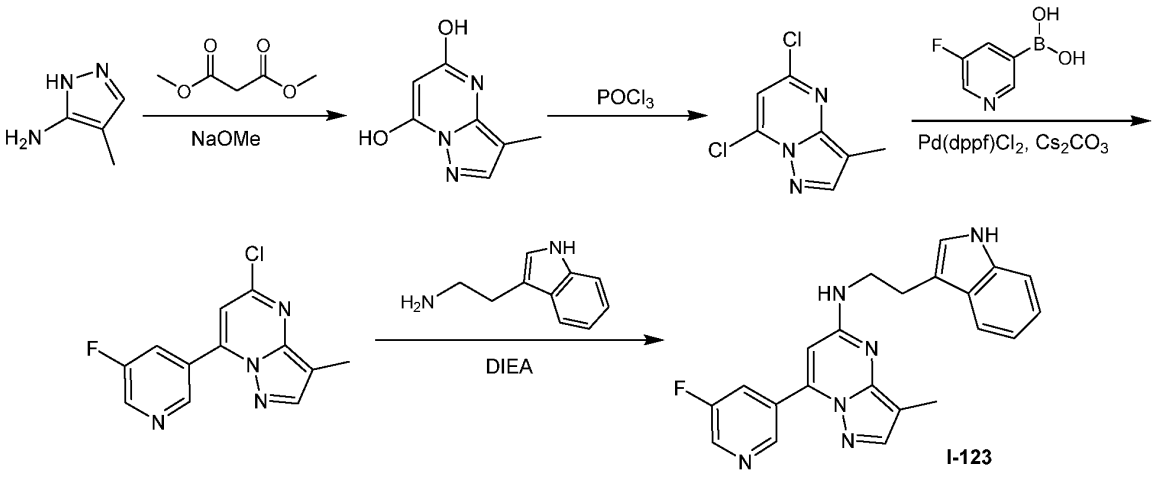
Ejemplo 113

Síntesis de I-124

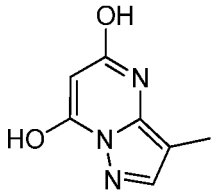


I-124

Esquema de reacción sintético:



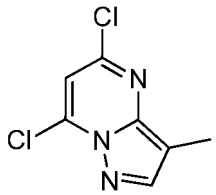
Paso 1: **3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol**



A una solución de 4-metil-1*H*-pirazol-5-amina (2 g, 20.59 mmol, 1 *eq*) y propanodioato de dimetilo (2.86 g, 21.62 mmol, 2.48 mL, 1.05 *eq*) en MeOH (20 mL) se le añadió un solución de Na (946.88 mg, 41.19 mmol, 976.16 µL, 2.0 *eq*) en MeOH (20 mL) bajo N_2 a 20°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se filtró y se recogió el sólido blanco. El sólido se diluyó con HCl 1 N (20 mL) y se agitó durante 10 minutos, se filtró y el sólido se secó a presión reducida para producir un producto de 3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (2 g, 12.11 mmol, 58.8% de rendimiento, pureza bruta) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.54 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21 (br

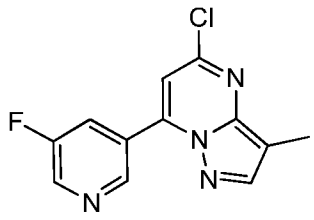
s, 1H), 1.96 (s, 3H).

Paso 2: **5,7-dicloro-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diol (500 mg, 3.03 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (5 mL) se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se diluyó con DCM (20 mL x 2) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó DCM (20 mL), se ajustó a un pH de 9~10 con DIEA y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.68) para producir un producto de 5,7-dicloro-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (400 mg, 1.98 mmol, 65.3% de rendimiento, 99.8% pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 202.0, 204.0 $[M+H]^+$.

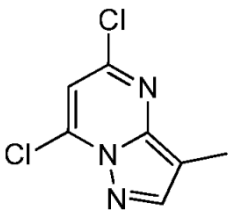
Paso 3: **5-cloro-7-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



5,7-Dicloro-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (190

mg, 938.52 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (138.86 mg, 985.45 µmol, 1.05 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (68.67 mg, 93.85 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (611.58 mg, 1.88 mmol, 2 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 1 h en microondas. La mezcla se concentró y se le añadió agua (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50) para producir 5-cloro-7-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (130 mg, 494.92 µmol, 52.7% de rendimiento, 100.0% de pureza) como Un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.40 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 263.0, 265.0 $[M+H]^+$.

Paso 4: **7-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-amina (I-124)**

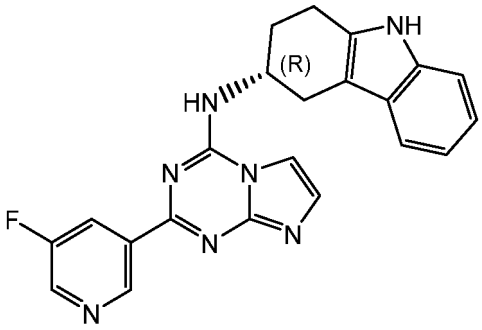


5-Cloro-7-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (70 mg, 266.49 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-

indol-3-il)etanamina (64.04 mg, 399.74 µmol, 1.5 *eq*) y DIEA (103.33 mg, 799.48 µmol, 139.26 µL, 3 *eq*) se introdujeron en un tubo de microondas en *i*-PrOH (2 mL). El tubo sellado se calentó a 150°C durante 3 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 32%-55 %, 9 min), seguido de liofilización para producir 7-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-amina (28.21 mg, 59.77 µmol, 22.4% de rendimiento, 97.3% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD+Na_2CO_3) δ ppm 8.80 (br s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.27 (br s, 1H), 3.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 387.1 $[M+H]^+$.

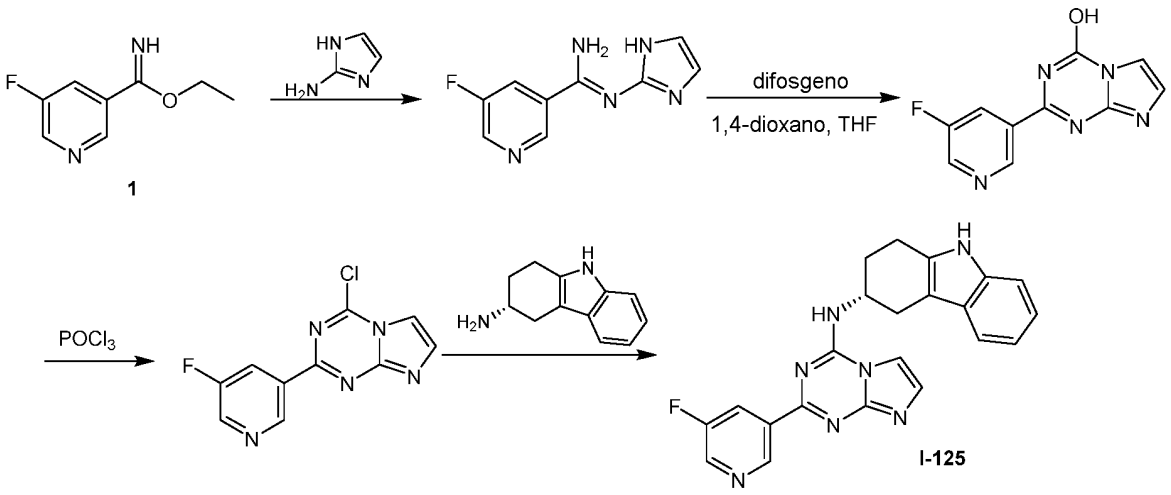
Ejemplo 114

Síntesis de I-125

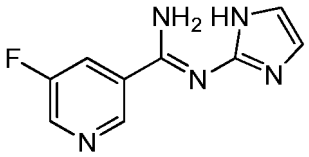


I-125

Esquema de reacción sintético:



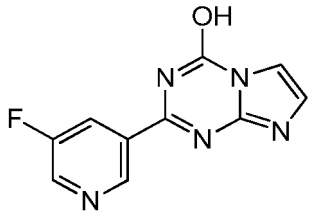
Paso 1: **5-fluoro-*N*'-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-carboxamidina**



A una mezcla de 5-fluoropiridin-3-carboximidato de etilo (1 g, 5.65 mmol, 1 *eq*) y 1*H*-imidazol-2-amina (563.27 mg, 6.78 mmol, 1.2 *eq*) en ACN (15 mL) se le añadió AcONa (926.84 mg, 11.30 mmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 25 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.35) para producir 5-fluoro-*N*'-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-carboxamidina (400 mg, 1.75 mmol, 31.1% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.67 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

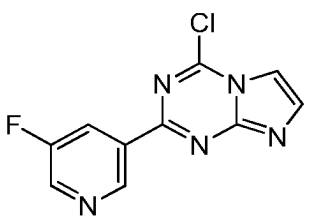
8.29-8.12 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 206.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-4-ol**



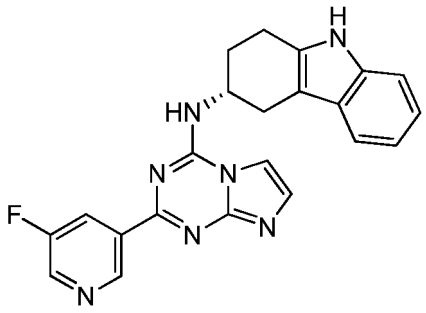
A una solución de 5-fluoro-*N*'-(1*H*-imidazol-2-il)piridin-3-carboxamidina (400 mg, 1.75 mmol, 1 *eq*) en THF (5 mL) y 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió difosgeno (694.18 mg, 3.51 mmol, 423.28 µL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se lavó con DMF (5 mL), se filtró y se concentró para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (250 mg, 973.24 µmol, 55.5% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.64 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (*J* = 10.0 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 232.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazina**



A una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (100 mg, 389.30 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (12 mL) se le añadió DIEA (1.48 g, 11.48 mmol, 2 mL, 29.49 *eq*). La mezcla se agitó a 120°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazina (90 mg, 360.53 µmol, 92.6 % de rendimiento, crudo) como un sólido negro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ES-LCMS *m/z* 350.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-125)**

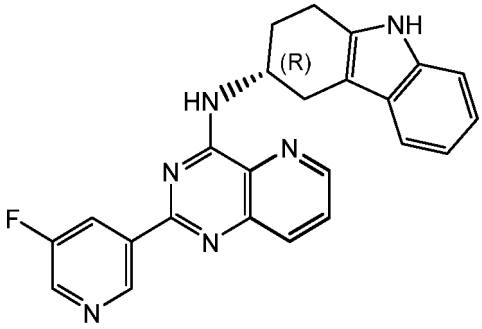


A una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazina (90 mg, 360.53 µmol, 1 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (80.58 mg, 432.64 µmol, 1.2 *eq*) en ACN (10 mL) se le añadió DIEA (5.34 g, 41.34 mmol, 7.20 mL, 114.65 *eq*) La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela DuraShell 150mm_25mm_5µm; fase

móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 23%-53%, 8.5 min), seguido de liofilización para producir un producto que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 40%-70%, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (15.11 mg, 37.83 µmol, 10.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, $[\alpha]^{24}_{D}$ = 98.97 (MeOH, c = 0.050 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.36 (*J* = 5.1 Hz, 1H), 3.08-2.83 (m, 3H), 2.44 (*J* = 9.8 Hz, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 400.2 $[M+H]^+$.

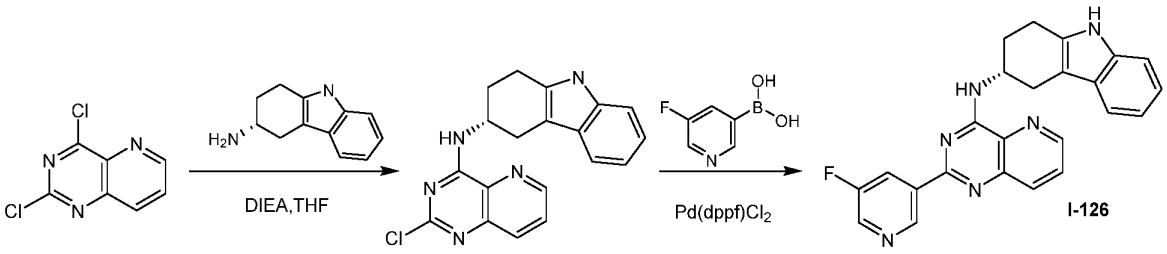
Ejemplo 115

Síntesis de I-126

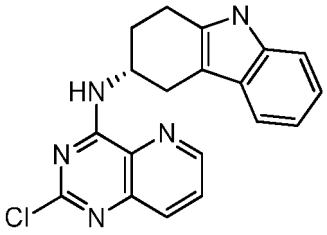


I-126

Esquema de reacción sintético:



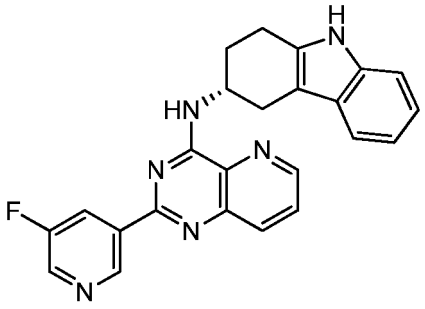
Paso 1: **(3*R*)-*N*-(2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (100 mg, 499.94 µmol, 1 *eq*) en THF (3 mL) se le añadió DIEA (193.84 mg, 1.50 mmol, 261.24 µL, 3 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (93.11 mg, 499.94 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAC = 100/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5) para producir (3*R*)-*N*-(2-cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (150 mg, 428.80 µmol, 85.8 % de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (dd, *J* = 1.5, 4.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz,

1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 5.1, 15.2 Hz, 1H), 3.06-2.80 (m, 3H), 2.37-2.12 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 350.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-126)**

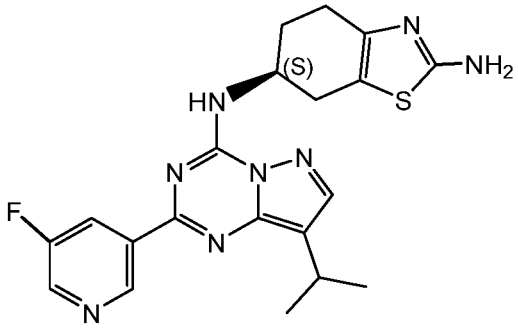


(3*R*)-*N*-(2-Cloropirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (60 mg, 171.52 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (29.00 mg, 205.82 µmol, 1.2 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (12.55 mg, 17.15 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (167.65 mg, 514.56 µ mol, 3 *eq*) se introdujeron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 0.5 h en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 55%-85%, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-

piridil)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (39.09 mg, 95.24 µmol, 55.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, OR: $[\alpha]^{23.6}_{D}$ = 0.471 (MeOH, c = 0.110 g/100 mL) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.32 (s, 1H), 9.01 (dd, *J* = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61-8.49 (m, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 5.22-5.04 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.12-2.86 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 411.2 $[M+H]^+$.

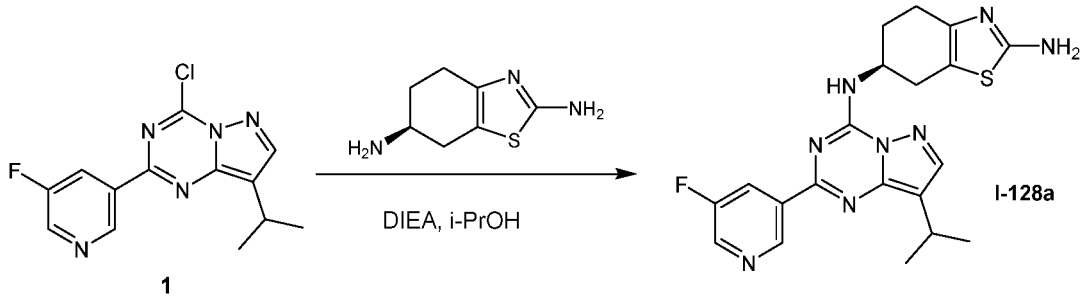
Ejemplo 116

Síntesis de I-128a



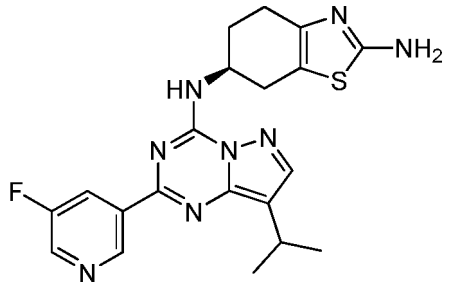
I-128a

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(6*S*)-*N*6-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-**

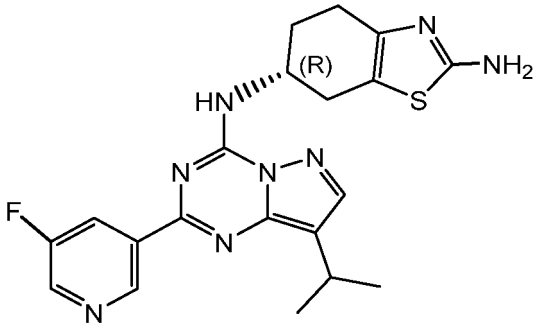
pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina (I-128a)



Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (70 mg, 236.12 µmol, 1 *eq*), (6*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina (43.96 mg, 259.74 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (91.55 mg, 708.37 µmol, 123.39 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se lavó con MeOH (20 mL x 2) para producir (6*S*)-*N*6-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina (22.62 mg, 53.29 µmol, 22.6% de rendimiento, 100.0% de pureza, SFC: Rt = 5.691 min, ee = 99.8%, O: $[\alpha]^{21.9}_{D}$ = -34.176 ($CHCl_3$, c = 0.104 g/100 mL)) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.49-3.19 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$

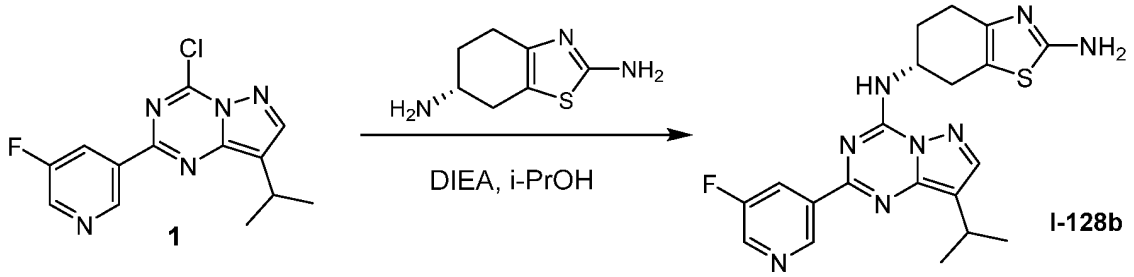
Ejemplo 117

Síntesis de I-128b

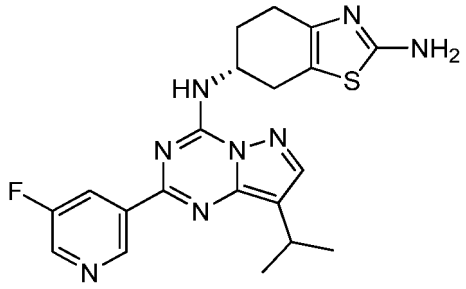


I-128b

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(6*R*)-*N*6-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina (I-128b)**

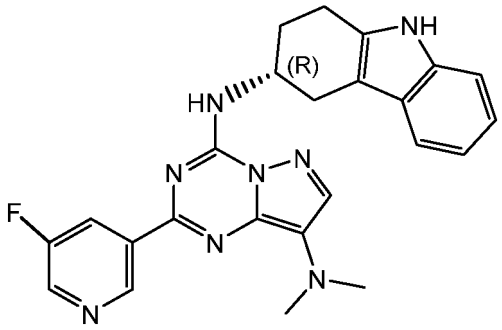


Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (70 mg, 236.12 µmol, 1 *eq*), (6*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina (43.96 mg, 259.74 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (91.55 mg, 708.37 µmol, 123.38 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 2

h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo que se lavó con MeOH (20 mL x 2) para producir (6*R*)-*N*6-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2,6-diamina (20.56 mg, 48.43 µmol, 20.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, SFC: Rt = 7.228 min, ee = 98.44%, O: $[\alpha]^{22.1}_{D}$ = 29.753 ($CHCl_3$, c = 0.100 g/100 mL)) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H)), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

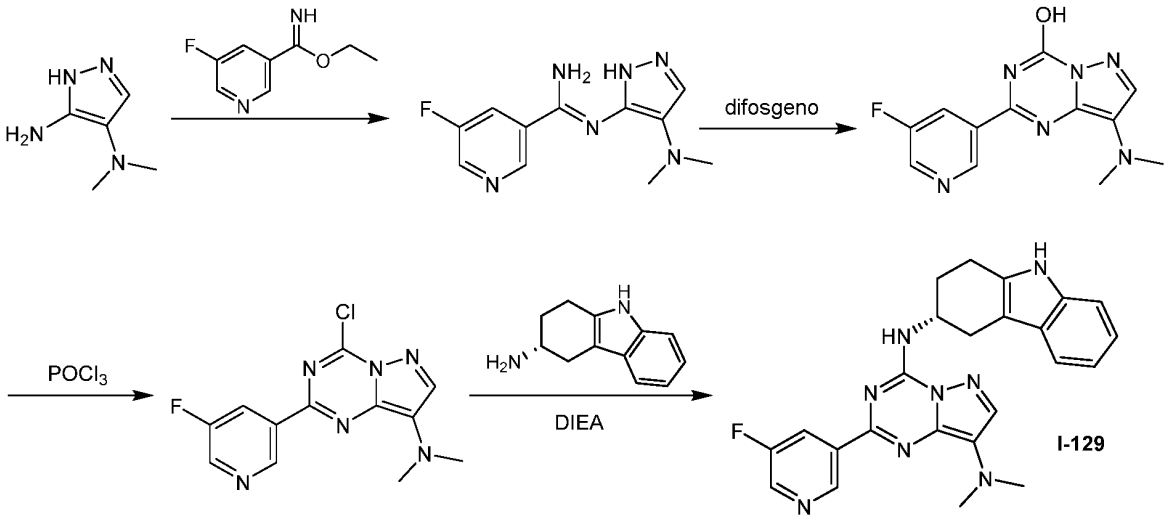
Ejemplo 118

Síntesis de I-129

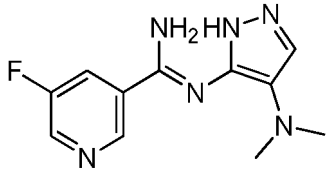


I-129

Esquema de reacción sintético:



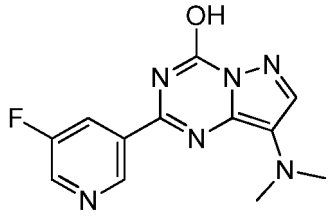
Paso 1: ***N*'-[4-(dimetilamino)-1*H*-pirazol-5-il]-5-fluoro-piridin-3-carboxamidina**



A una solución de *N*4,*N*4-dimetil-1*H*-pirazol-4,5-diamina (1.2 g, 6.27 mmol, 1 *eq*, HCl) en ACN (20 mL) se le añadió 5-fluoropiridin-3-carboximidato de etilo (1.11 g, 6.27 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 5/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3) para producir *N*'-[4-(dimetilamino)-1*H*-pirazol-5-il]-5-fluoro-piridin-3-carboxamidina (700 mg, 2.52 mmol, 40.2% de rendimiento, 89.5% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6)

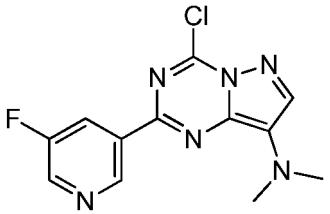
δ ppm 11.96 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.72 (br s, 6H); ES-LCMS *m/z* 248.9 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-8-(dimetilamino)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol**



A una solución de *N*'-[4-(dimetilamino)-1*H*-pirazol-5-il]-5-fluoro-piridin-3-carboxamidina (160 mg, 576.82 µmol, 1 *eq*) en THF (1 mL) y tolueno (8 mL) se le añadió difosgeno (342.34 mg, 1.73 mmol, 208.74 µL, 3 *eq*) bajo N_2 a 15°C, la mezcla se agitó a 15°C durante 0.5 h. Luego la mezcla se agitó a 130°C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 8-(dimetilamino)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (150 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.03 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 275.1 $[M+H]^+$.

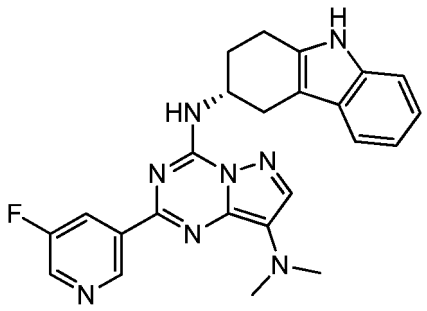
Paso 3: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin -8-amina**



Una mezcla de 8-(dimetilamino)-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (150 mg, 546.94 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (9 g, 58.70 mmol, 5.45 mL, 107.32 *eq*) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, se agitó a 120°C durante 1 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), el pH ajustado a 8 por $NaHCO_3$ ac., extraído con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.31) para producir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-amina (25 mg, 76.87 µmol, 14.0 % de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.05 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 293.1, 295.0 $[M+H]^+$.

Paso 4: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*8,*N*8-dimetil-*N*4-**

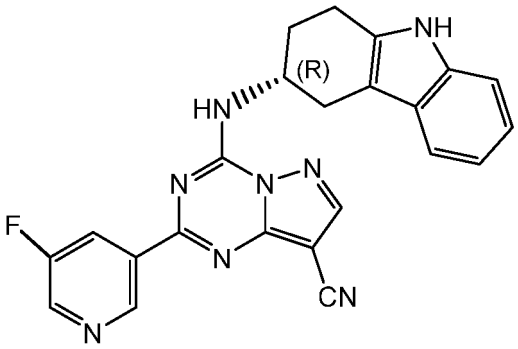
[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4,8-diamina (I-129)



A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetilpirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-amina (25 mg, 76.87 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (17.18 mg, 92.24 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 38%-68%, 8 min) dos veces, seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*8,*N*8-dimetil-*N*4-[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4,8-diamina (34.45 mg, 62.30 µmol, 81.0% de rendimiento, 99.8% de pureza, 3HCl, $[\alpha]^{20.6}_{D}$ = +36.080 (MeOH, c = 0.1 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (br s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.53 (br s, 6H), 3.28-2.89 (m, 4H), 2.44-2.23 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$.

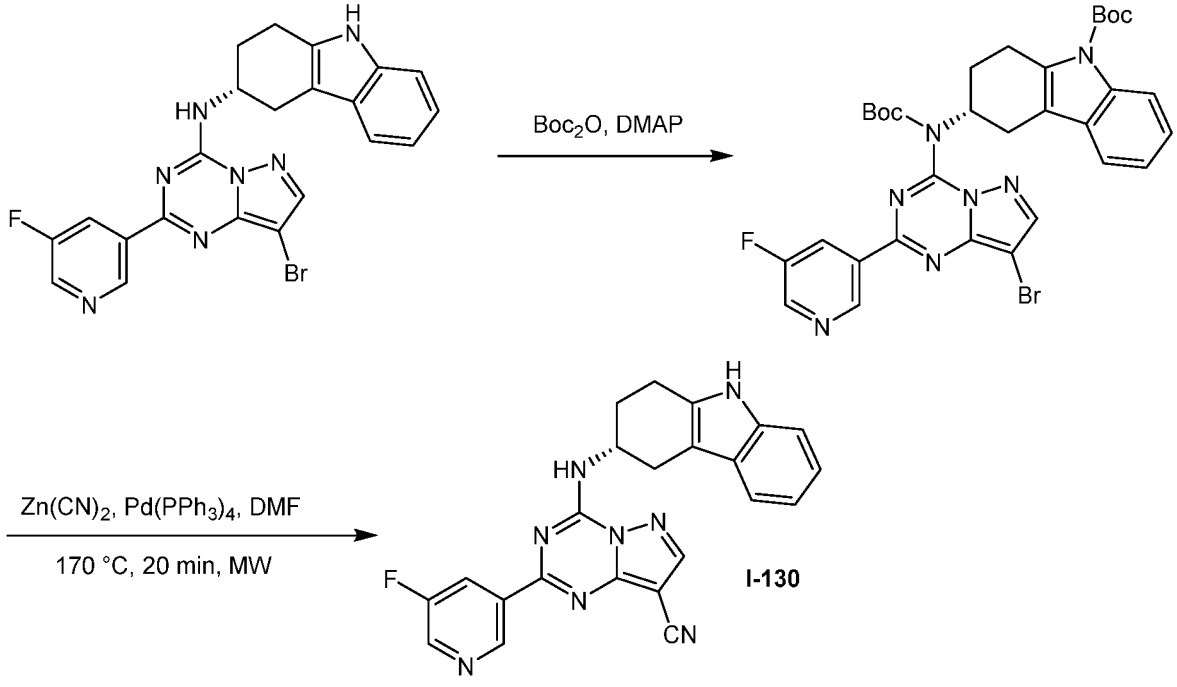
Ejemplo 119

Síntesis de I-130

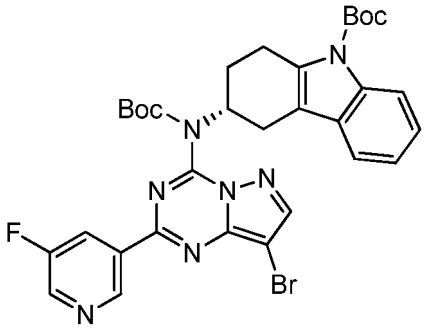


I-130

Esquema de reacción sintético:



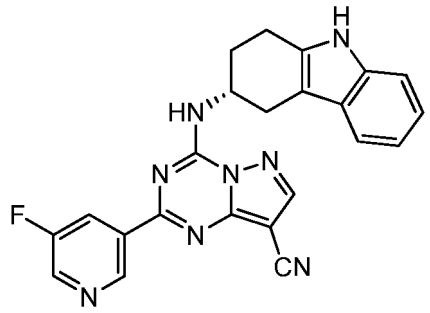
Paso 1: **(3*R*)-3-[[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



Una mezcla de (3*R*)-*N*-[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (560 mg, 1.09 mmol, 1 *eq*), Boc_2O (1.43 g, 6.57 mmol, 1.51 mL, 6 *eq*) y DMAP (534.93 mg, 4.38 mmol, 4 *eq*) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó a 110°C durante 12 h. La TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65) para producir (3*R*)-3-[[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 972.66 mol, 88.9% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),

8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 3.34 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 678.2, 680.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carbonitrilo (I-130)**

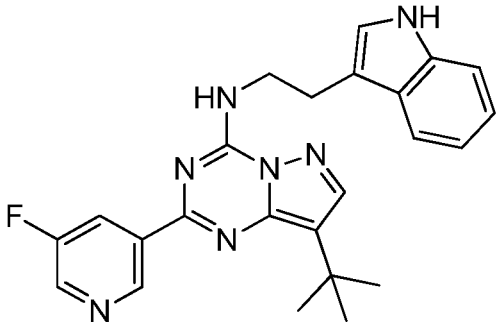


Una mezcla de (3*R*)-3-[[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 72.36 µmol, 1 *eq*), $Zn(CN)_2$ (33.99 mg, 289.44 µmol, 18.37 µL, 4 *eq*) y $Pd(PPh_3)_4$ (16.72 mg, 14.47 µmol, 0.2 *eq*) en DMF (3 mL) se recogieron en un tubo de microondas y luego se purgaron con N_2 durante 1 minuto. El tubo sellado se agitó a 170°C durante 20 min en microondas (1 bar). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25

mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8 min), seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carbonitrilo (15.36 mg, 29.98 µmol, 41.4% de rendimiento, 97.1% de pureza, 2HCl, $[\alpha]^{18.1}_{D}$ = 45.287, (MeOH, c = 0.078 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

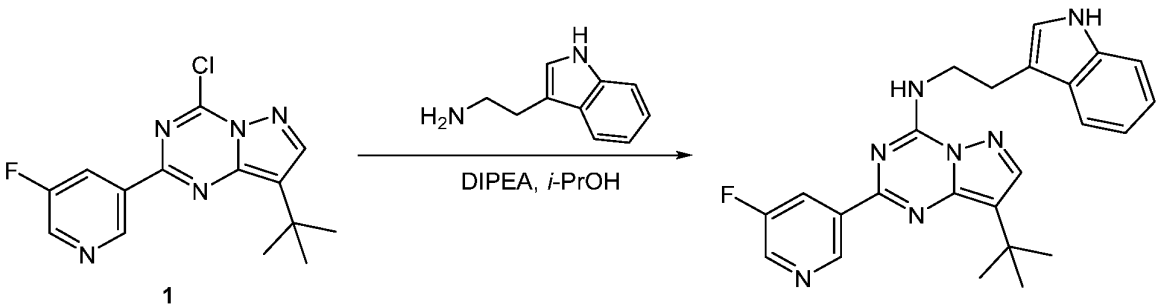
Ejemplo 120

Síntesis de I-131



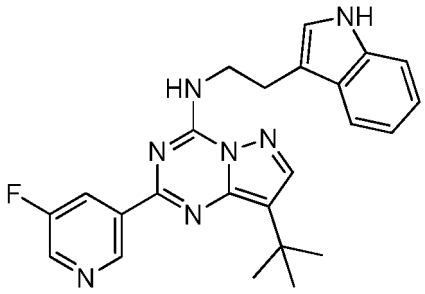
I-131

Esquema de reacción sintético:



1 **I-131**

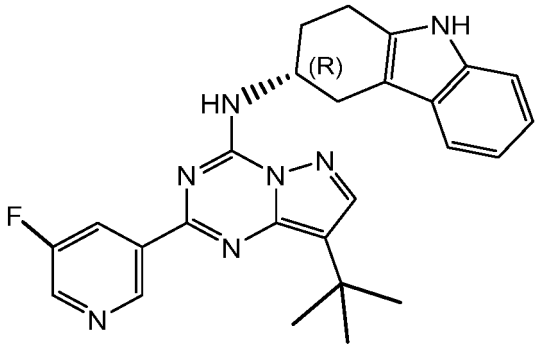
Paso 1: ***N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-8-(terc-butil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-131)**



A una solución de 8-terc-butil-4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (60 mg, 176.62 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (29.43 mg, 183.68 µmol, 1.04 *eq*) y DIPEA (114.13 mg, 883.10 µmol, 153.82 µL, 5 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-95 %, 8 min), seguido de liofilización para producir 8-terc-butil-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (27.49 mg, 54.18 µmol, 30.7% de rendimiento, 99.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 4.02 (*J* = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 430.3 $[M+H]^+$.

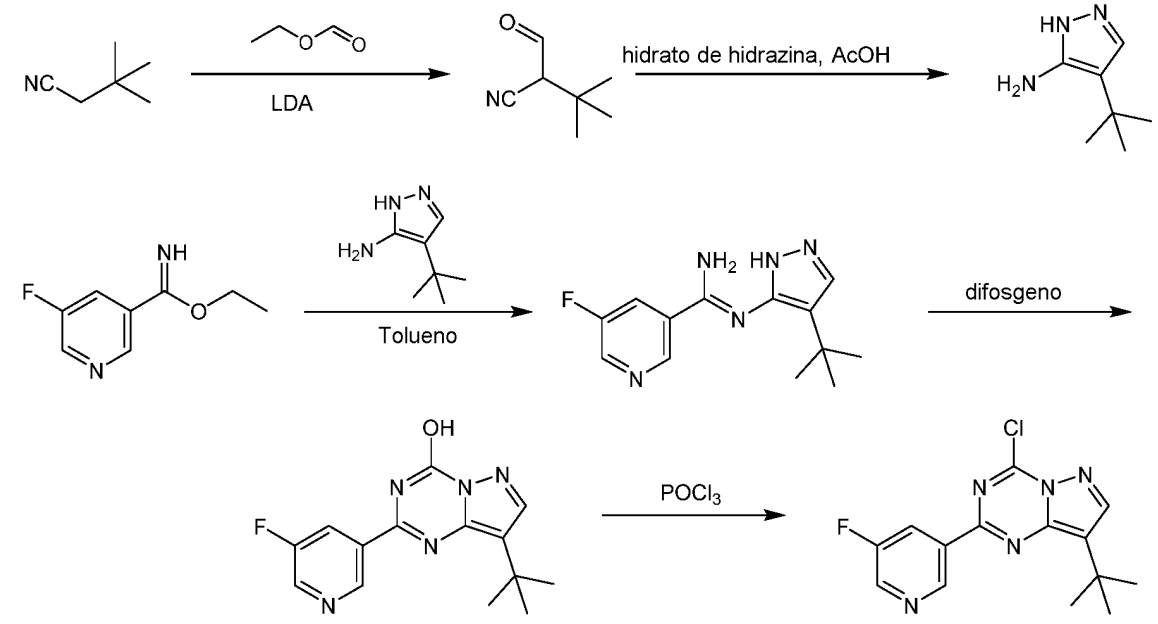
Ejemplo 121

Síntesis de I-132

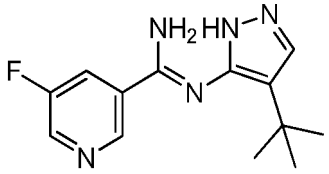


I-132

Esquema de reacción sintético:

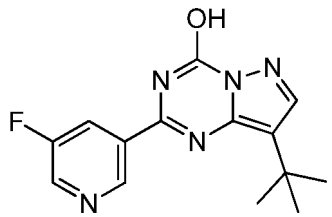


Paso 1: **(*Z*)-*N*'-(4-(terc-butil)-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluoronicotinimidamida**



A una solución de 5-fluoropiridin-3-carboximidato de etilo (400 mg, 2.26 mmol, 1 *eq*) en tolueno (15 mL) se le añadió 4-terc-butil-1*H*-pirazol-5-amina (314.54 mg, 2.26 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 130°C durante 24 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.23) para producir *N*'-(4-terc-butil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluoro-piridin-3-carboxamidina (400 mg, 1.45 mmol, 64.4% de rendimiento, pureza del 95.0%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 1.41 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 262.1 $[M+H]^+$.

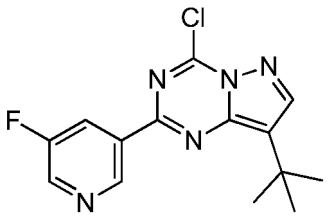
Paso 2: **8-(terc-butil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol**



A una solución de *N*'-(4-terc-butil-1*H*-pirazol-5-il)-

5-fluoro-piridin-3-carboxamidina (400 mg, 1.45 mmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (5 mL) y se le añadió THF (5 mL) difosgeno (575.40 mg, 2.91 mmol, 350.85 µL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 7 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 8-terc-butil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (400 mg, 1.32 mmol, 91.0% de rendimiento, 95.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 287.8 $[M+H]^+$.

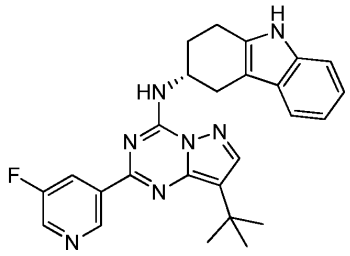
Paso 3: **8-(terc-butil)-4-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



Una solución de 8-terc-butil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (400 mg, 1.32 mmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (2 g, 13.04 mmol, 1.21 mL, 9.86 *eq*) se agitó a 110°C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se disolvió en agua con hielo (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna

de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7) para producir 8-terc-butil-4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (130 mg, 382.68 µmol, 28.9% rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 305.7 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(*R*)-*N*-(8-(terc-butil)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-132)**

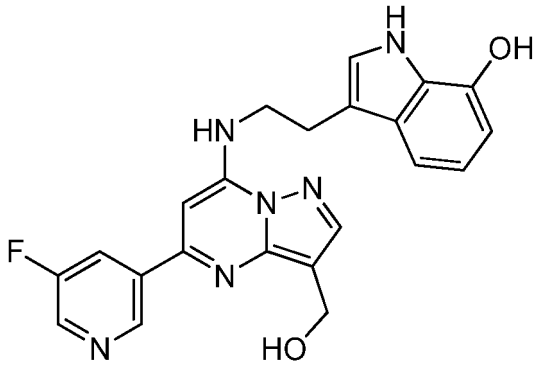


A una solución de 8-terc-butil-4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (60 mg, 176.62 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (34.21 mg, 183.69 µmol, 1.04 *eq*) y DIPEA (114.14 mg, 883.11 µmol, 153.82 µL, 5 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-95 %, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[8-terc-butil-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-

il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (28.87 mg, 53.29 µmol, rendimiento 30.2%, pureza 97.6%, 2HCl, $[\alpha]^{21}_{D}$ = 18.883 (MeOH, c = 0.100 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.69-8.61 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.10-2.84 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 456.3 $[M+H]^+$.

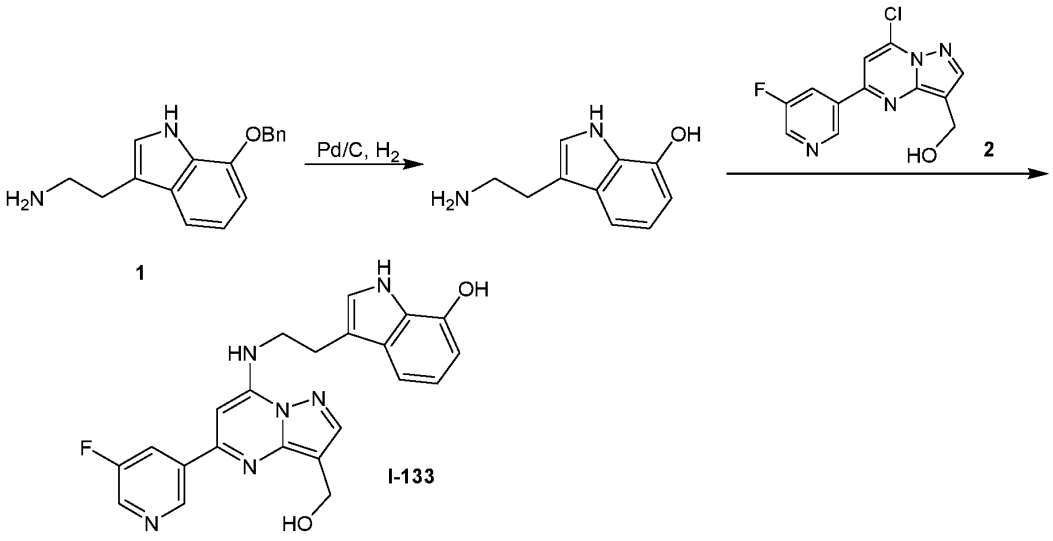
Ejemplo 122

Síntesis de I-133

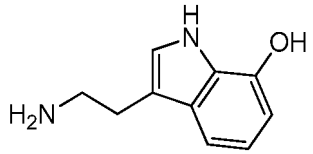


I-133

Esquema de reacción sintético:

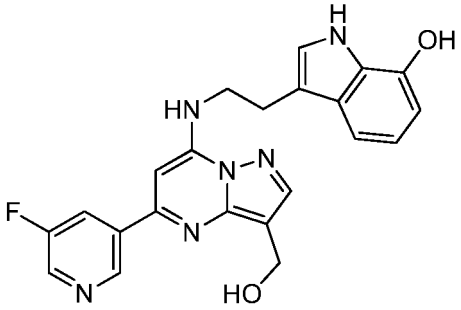


Paso 1: **3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-7-ol**



A una solución de 2-(7-benciloxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (150 mg, 563.19 µmol, 1 *eq*) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (50 mg, 10%). La mezcla se desgasificó y se purgó con H2 durante 3 veces y se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró para producir 3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-7-ol (90 mg, 510.74 µmol, rendimiento del 90.7%) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.06-7.00 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 4H).

Paso 2: **3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-7-ol (I-133)**

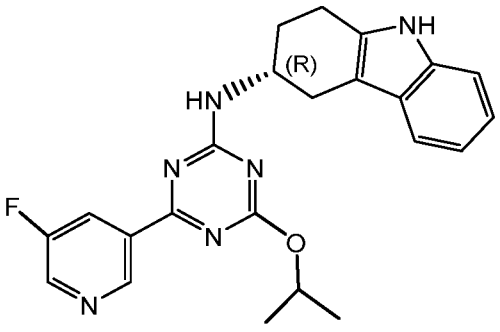


Una mezcla de [7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]metanol (55 mg, 171.12 µmol, 1 *eq*), 3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-7-ol (39.20 mg, 222.45 µmol, 1.3 *eq*) y DIEA (66.35 mg, 513.35 µmol, 89.42 µL, 3 *eq*)

en *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y purgado con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5µm; fase móvil: [Agua-ACN]; B%: 17%-47%, 8.5 min), seguido de liofilización para producir 3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-7-ol (16.9 mg, 38.27 µmol, 22.4% de rendimiento, 94.8% de pureza) como un sólido gris. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

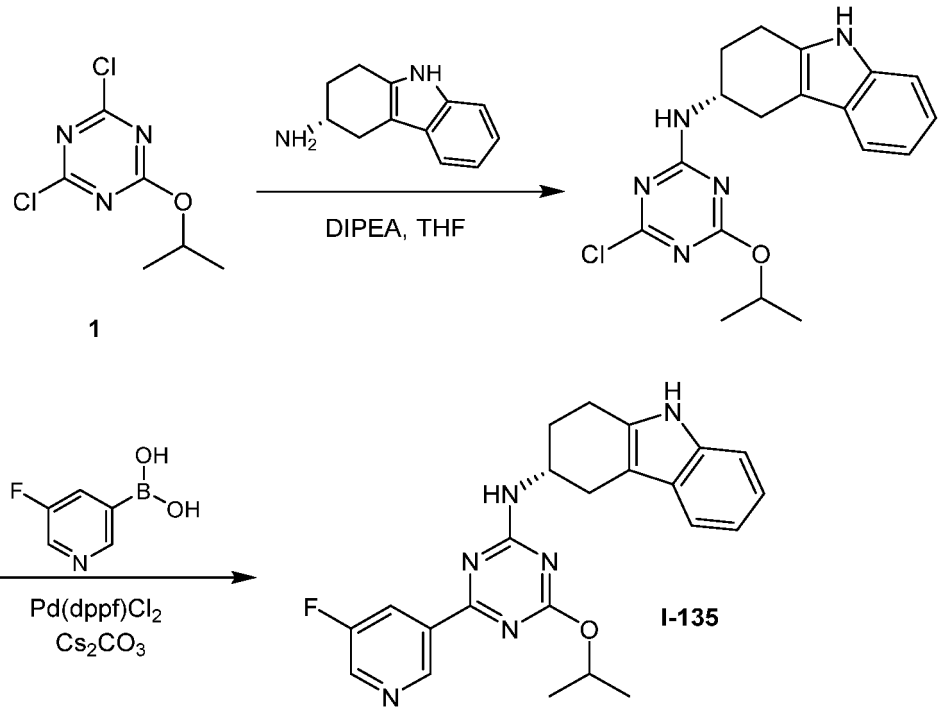
Ejemplo 123

Síntesis de I-135

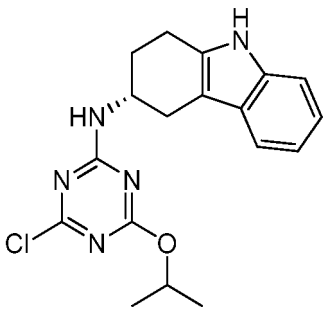


I-135

Esquema de reacción sintético:



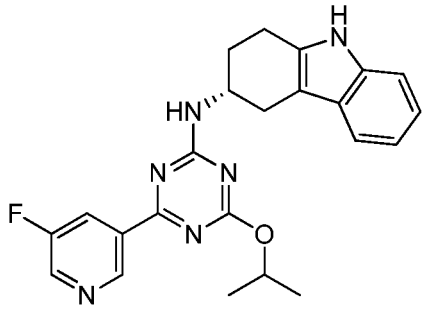
Paso 1: (3*R*)-*N*-(4-cloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3- amina



A una solución de 2,4-dicloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazina (150 mg, 648.90 µmol, 1 *eq*) en THF (5 mL) se le añadió DIPEA (119.93 mg, 927.92 µmol, 161.63 µL, 1.43 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (125.69 mg, 674.85 µmol, 1.04 *eq*) en THF (5 mL) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se concentró a presión reducida

para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.47) para producir (3*R*)-*N*-(4-cloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (220 mg, 553.33 µmol, 85.3% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.1, 7.7 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.06-5.59 (m, 1H), 5.41-4.98 (m, 1H), 4.65-4.51 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.96-2.66 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 358.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[4-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-135)**

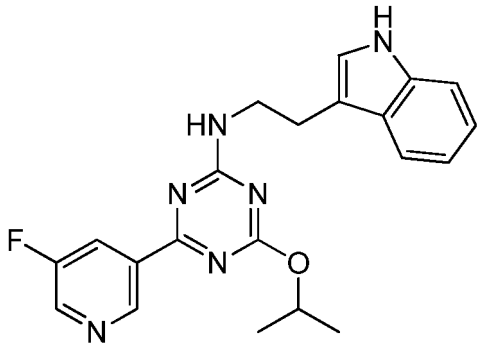


A una solución de (3*R*)-*N*-(4-cloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (200 mg, 503.02 1mol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se le añadieron ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (70.88 mg, 503.02 µmol, 1 *eq*), Pd(dppf)Cl_2 (36.81 mg, 50.30 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (491.68 mg, 1.51 mmol, 3 *eq*) bajo N_2. La mezcla se

agitó a 100°C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90 %, 8 min) para producir (3*R*)-*N*-[4-(5-fluoro-3-piridil)-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (55.56 mg, 113.07 µmol, 22.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl, $[\alpha]^{21.2}_D$ = 56.652 (MeOH, c = 0.100 g/100 mL)) como un amarillo sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03-6.86 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.65-4.37 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.70 (dd, *J* = 8.8, 14.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.0 $[M+H]^+$.

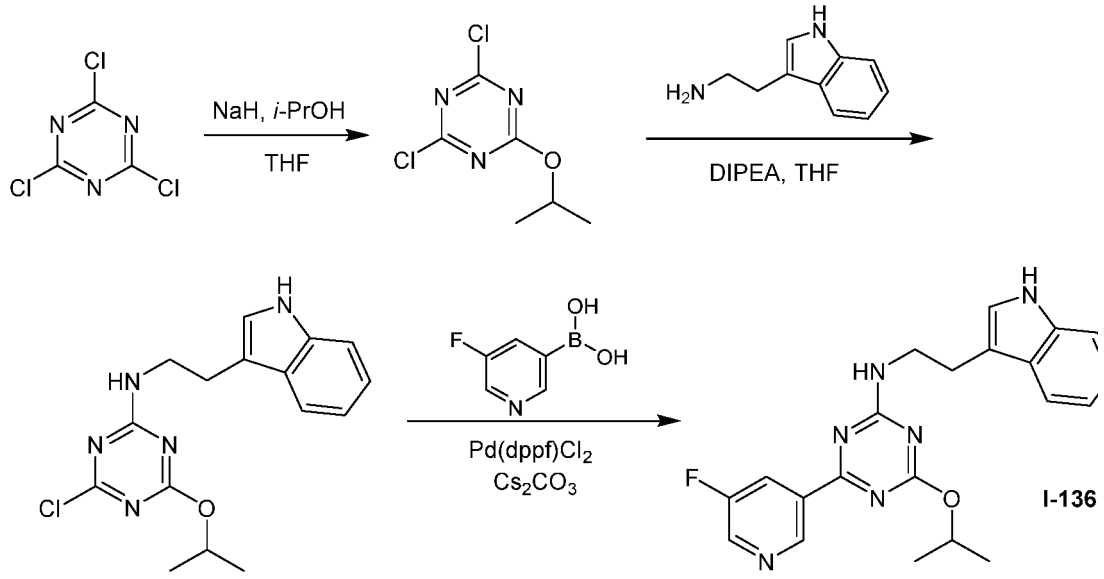
Ejemplo 124

Síntesis de I-136

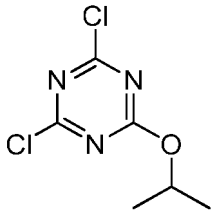


I-136

Esquema de reacción sintético:



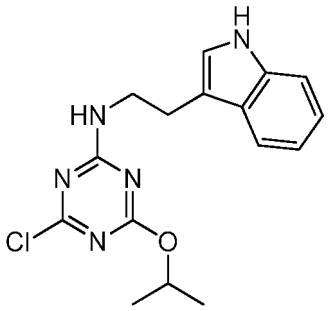
Paso 1: **2,4-dicloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazina**



A una solución de *i*-PrOH (322.62 mg, 5.37 mmol, 410.98 µL, 1.1 *eq*) en THF (12 mL) se le agregó NaH (253.76 mg, 6.34 mmol, 60% de pureza, 1.3 *eq*) a 0°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 h. Luego se le añadió 2.4.6-tricloro-1,3,5-triazina (1 g, 4.88 mmol, 1 *eq*) en THF (8 mL) a la mezcla por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 10°C durante 11.5 h bajo N_2. La TLC (PE/EtOAc = 6: 1, R_f = 0.6) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se disolvió en agua (50 mL) a 0°C lentamente. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron

para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 20/1, TLC: PE/EtOAc = 6/1, R_f = 0.6) para producir 2,4-dicloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazina (430 mg, 1.86 mmol, 38.1 % de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.40-5.25 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

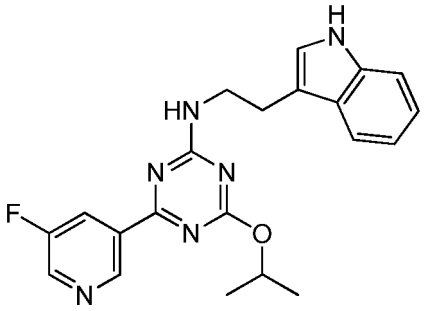
Paso 2: **4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-amina**



A una solución de 2,4-dicloro-6-isopropoxi-1,3,5-triazina (100 mg, 432.60 µmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió DIPEA (79.95 mg, 618.62 µmol, 107.75 µL, 1.43 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (72.08 mg, 449.90 µmol, 1.04 *eq*) en THF (5 mL) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.47) para producir 4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-amina (90 mg, 244.12 µmol, 56.4% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H

(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13-7.96 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.39-4.97 (m, 1H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.09-2.86 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 332.1, 334.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **4-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-amina (I-136)**

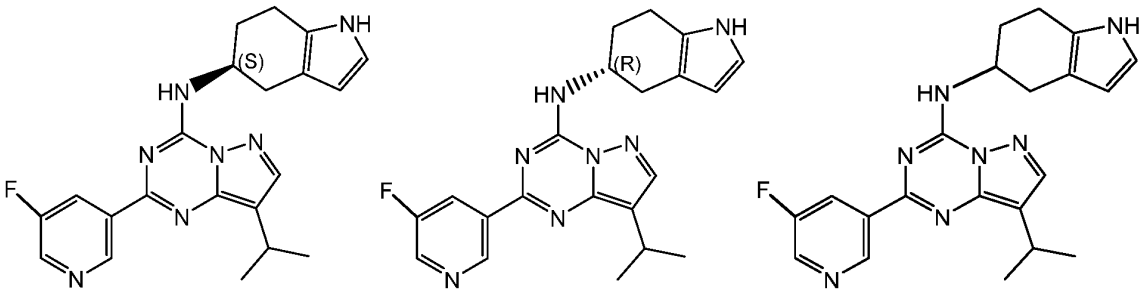


A una solución de 4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-amina (90 mg, 244.12 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (34.40 mg, 244.12 µmol, 1 *eq*), Cs_2CO_3 (238.62 mg, 732.37 µmol, 3 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (17.86 mg, 24.41 µmol, 0.1 *eq*) bajo N_2. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h bajo N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8 min) para producir 4-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-1,3,5-triazin-2-amina (25.60 mg, 55.01 µmol, 22.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.24 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38-8.18 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 13.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.36- 5.16 (m, 1H), 3.75-3.51 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.34-1.26 (m, 6H); ES-LCMS m/z 393.1 $[M+H]^+$.

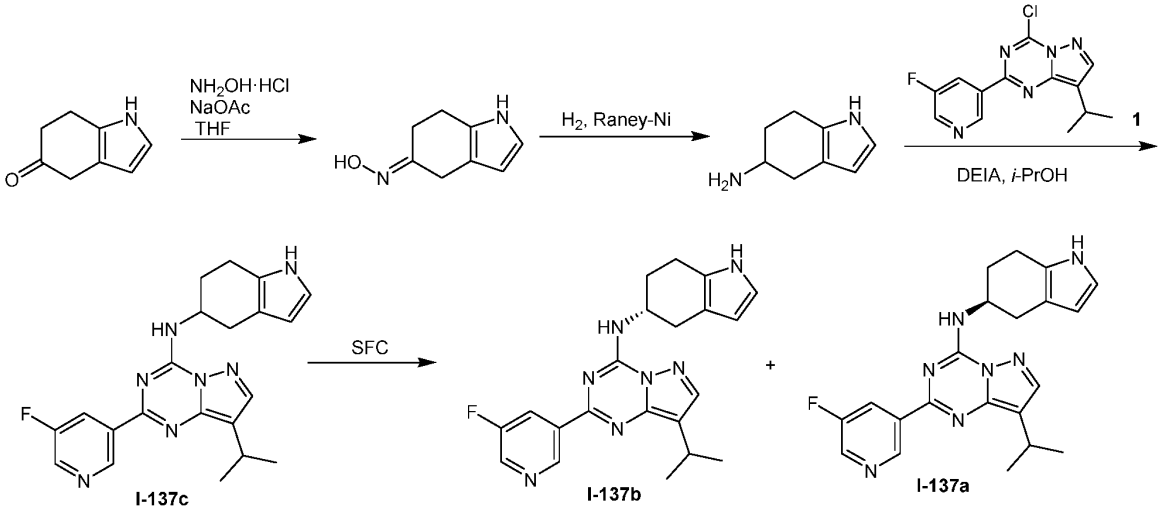
Ejemplo 125

Síntesis de I-137a, I-137b e I-137c

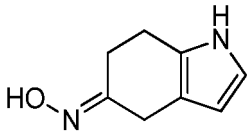


I-137a **I-137b** **I-137c**

Esquema de reacción sintético:

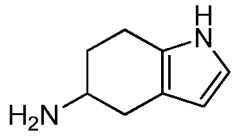


Paso 1: **oxima de 1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona**



Una mezcla de 1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (150 mg, 1.11 mmol, 1 *eq*), $NH_2OH \cdot HCl$ (92.54 mg, 1.33 mmol, 1.2 *eq*) y NaOAc (136.56 mg, 1.66 mmol, 1.5 *eq*) en THF (10 mL) se agitó a 60°C durante 3 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir oxima de 1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (160 mg, crudo) como una goma café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. . RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (br s, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.06-5.98 (m, 1H), 3.63-3.35 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 151.1 $[M+H]^+$.

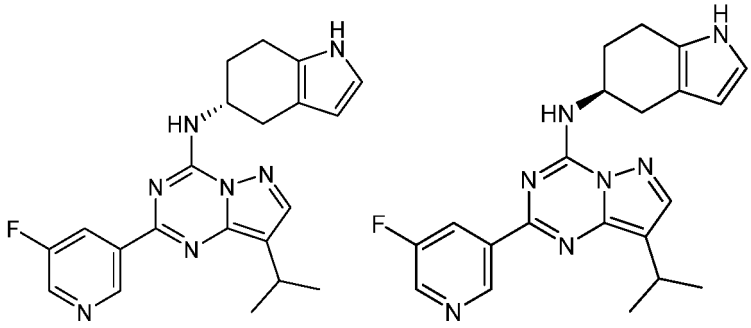
Paso 2: **4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina**



Una mezcla de oxima de 1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (160 mg, 1.07 mmol, 1 *eq*) y Raney-Ni (200 mg) en MeOH (10 mL) se agitó bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 10°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina (140 mg, crudo) como un sólido café que se usó en el

siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 4.8, 14.8 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.33 (dd, *J* = 8.8, 14.8 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 137.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-137a) y 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-137b)**



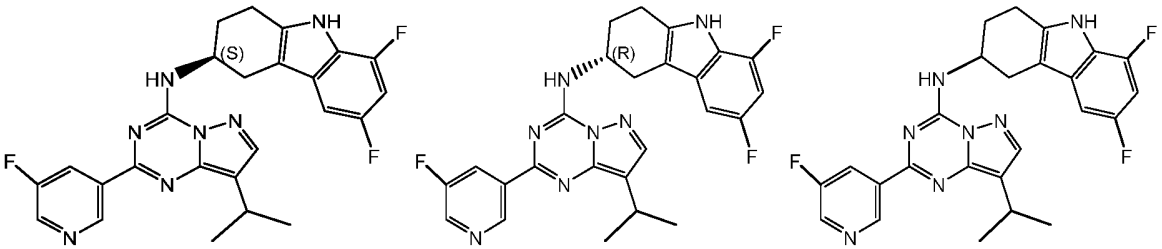
A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (120.48 mg, 330.41 µmol, 1 *eq*) y 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina (45 mg, 330.41 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (341.63 mg, 2.64 mmol, 460.41 µ L, 8 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc

= 3/1, R_f = 0.50) para producir producto que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 35%-35%) para producir el pico 1 (SFC: Rt = 3.442) y pico 2 (SFC: Rt = 3.780). El pico 1 se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 75%-100%, 8 min.), seguido de liofilización para producir un enantiómero (17.61 mg, 35.16 µmol, 10.6% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl, SFC: Rt = 3.442, ee = 100%, O: $[\alpha]^{20.2}_D$ = -0.069 (MeOH c = 0.086 g/100 mL)) como un sólido gris. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.37 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 3H), 2.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$. El pico 2 (SFC: Rt = 3.780) se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75 %-100%, 8 min), seguido de liofilización para obtener el otro enantiómero (16.18 mg, 32.31 µmol, 9.8% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl, SFC: Rt = 3.780, ee = 99.12%, OR: $[\alpha]^{20.3}_D$ = 0.066 (MeOH c = 0.084 g/100 mL)) como un sólido gris. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.38 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.46-8.38

(m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.21 (td, *J* = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

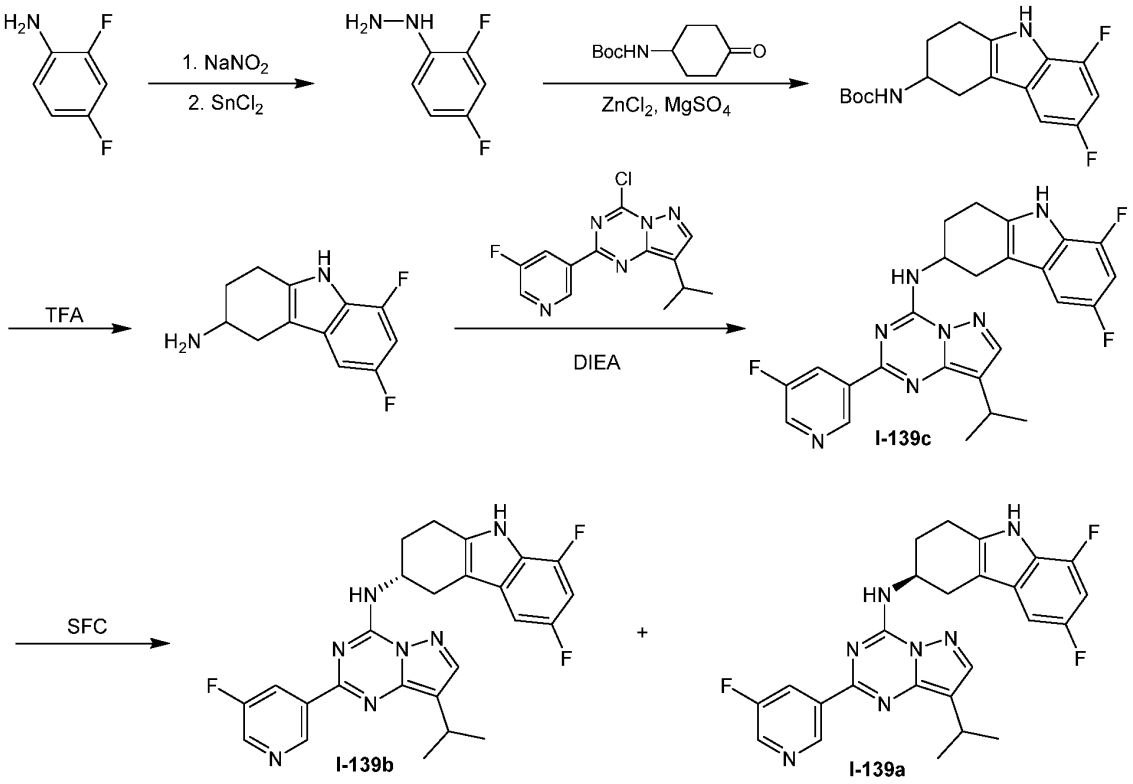
Ejemplo 126

Síntesis de I-139a, I-139b e I-139c



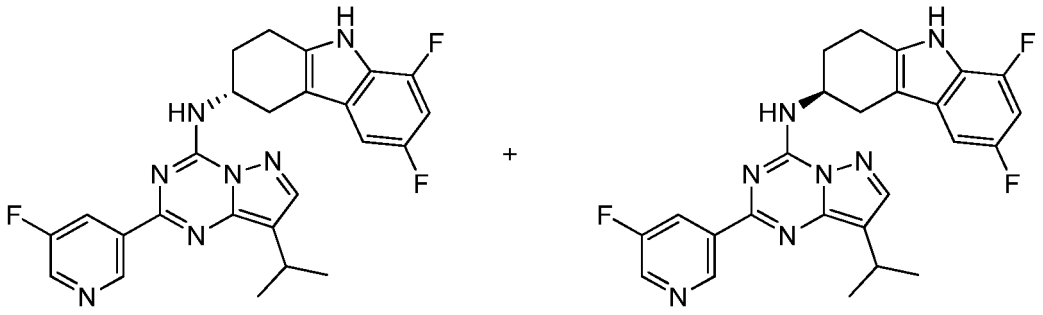
I-139a **I-139b** **I-139c**

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*S*)-6,8-difluoro-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-**

8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-139a) y (3*R*)-6,8-difluoro-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-139b)



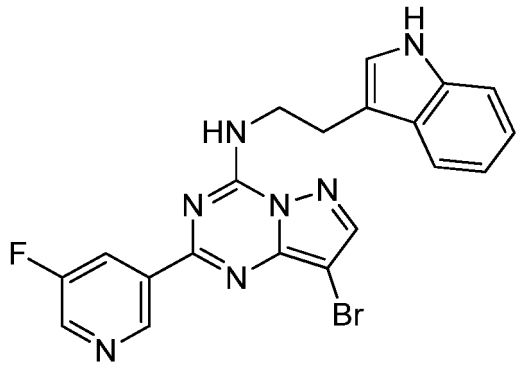
A una solución de 6,8-difluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (180 mg, 509.83 µmol, 1 *eq*, TFA) y 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (221.40 mg, 607.18 µmol, 1.19 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (527.13 mg, 4.08 mmol, 710.42 µL, 8 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50). La fracción deseada se concentró a presión reducida para producir un producto que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 45%-45%, min) para producir el pico 1 (SFC: Rt

= 1.851) y el pico 2 (SFC: Rt = 2.254). El pico 1 se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-100%, 8 min.) La fracción deseada se liofilizó para producir un enantiómero (64.24 mg, 114.88 µmol, 22.5% de rendimiento, 98.4% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 1.851, ee = 100%, O: $[\alpha]^{20.2}_{D}$ = 0.206 (MeOH c = 0.110 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (m, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.22 (d, *J* = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 2.20 (br s, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 478.3 $[M+H]^{+}$. El pico 2 se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-100%, 8 min.) La fracción deseada se liofilizó para producir el otro enantiómero (70.3 mg, 125.02 µmol, 24.5% de rendimiento, 97.9% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 2.254, ee = 99.79%, O: $[a]^{20.2}_{D}$ = -0.239 (MeOH c = 0.117 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.8, 9.4 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 4.94-4.75 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.28-

2.13 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 478.2 $[M+H]^+$.

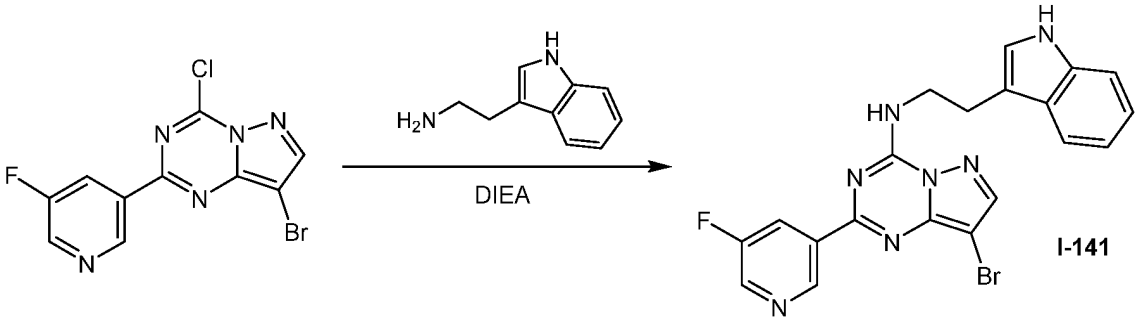
Ejemplo 127

Síntesis de I-141

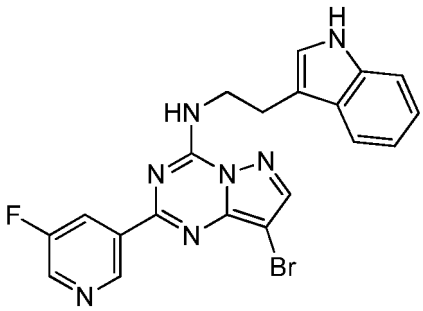


I-141

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-141)**

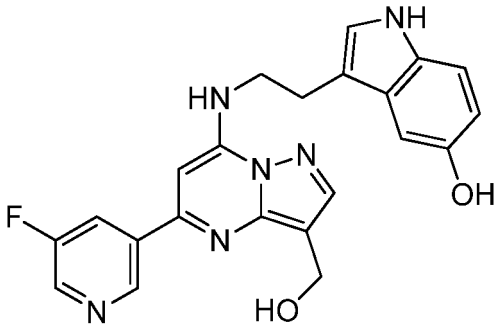


A una solución de 8-bromo-4-cloro-2-(5-fluoro-3-

piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50 mg, 152.19 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (59.01 mg, 456.58 µmol, 79.53 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (29.26 mg, 182.63 µmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85 %, 8 min;), seguido de liofilización para producir 8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (19.80 mg, 37.70 µmol, 24.8% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 3.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 452.1, 454.1 $[M+H]^+$.

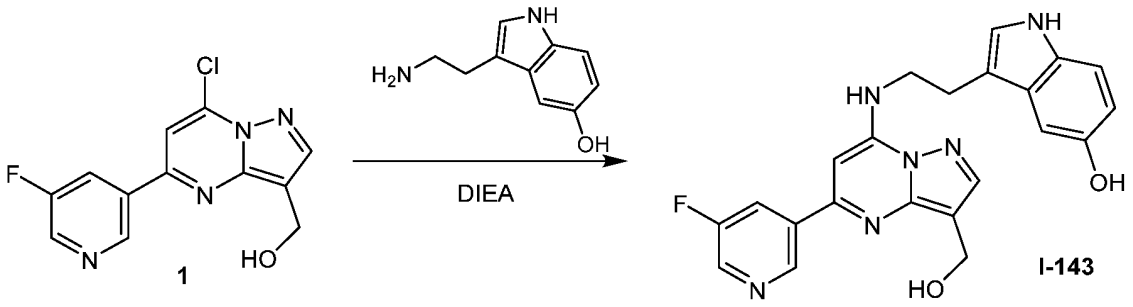
Ejemplo 128

Síntesis de I-143

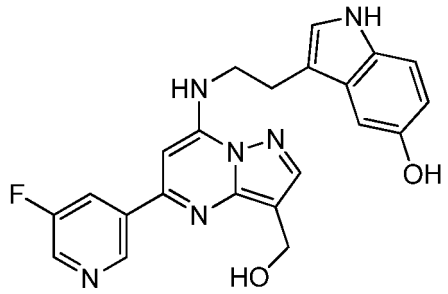


I-143

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino] etil]-1*H*-indol-5-ol (I-143)**

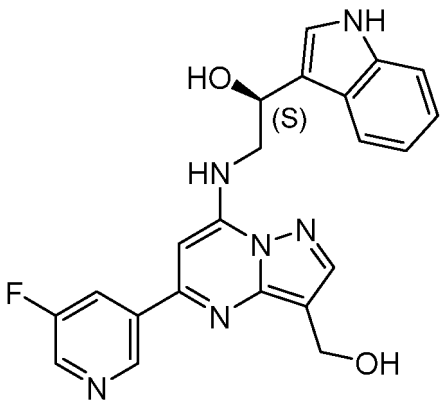


A una solución de [7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il] metanol (80 mg, 287.08 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (4 mL) se le añadió 3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-ol (50.59 mg, 287.08 µmol, 1 *eq*) y DIEA (111.31 mg, 861.24 µmol, 150.01 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al

0.05% v/v)-ACN]; B %: 20%-50%, 8 min), seguido de liofilización para producir 3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-5-ol (3.76 mg, 8.99 µmol, 3.1% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 440.8 $[M + Na]^+$.

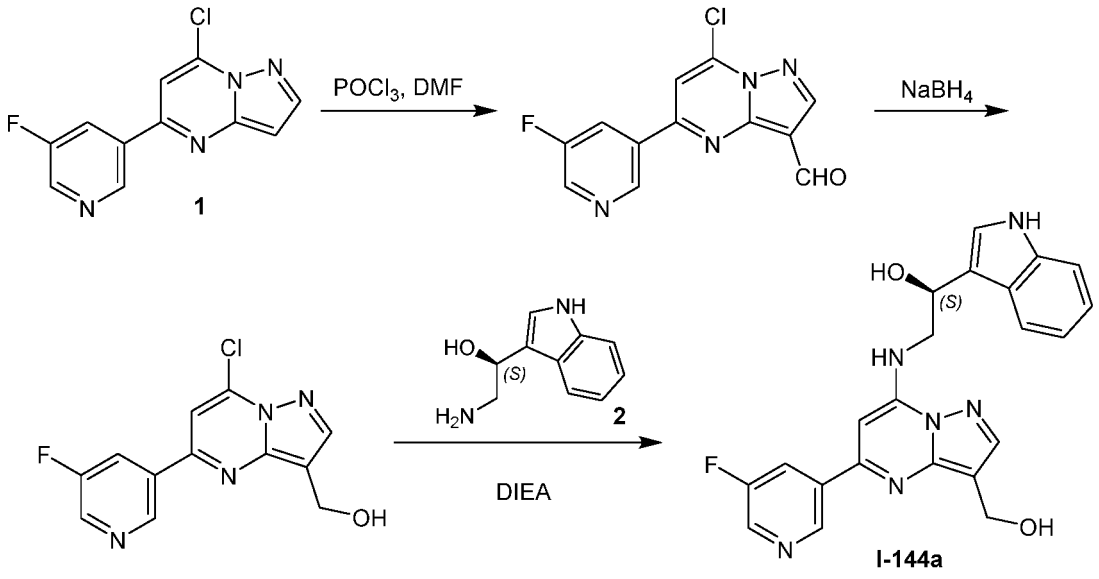
Ejemplo 129

Síntesis de I-144a

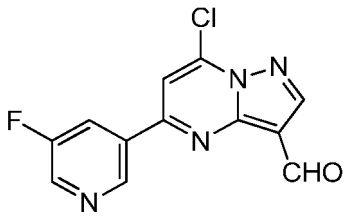


I-144a

Esquema de reacción sintético:



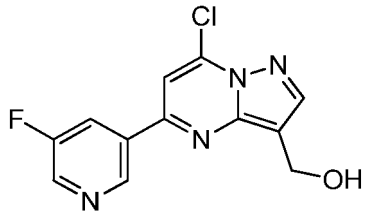
Paso 1: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbaldehído**



A una solución de DMF (10 mL) se le añadió $POCl_3$ (5 g) por goteo a -20°C durante un período de 12 minutos en atmósfera de N_2. Después de 1 h, se le añadió 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (1 g, 3.76 mmol, 1 *eq*) en DMF (5 mL) a la solución anterior. durante el cual la temperatura se mantuvo por debajo de -20°C. La mezcla se calentó a 20°C y se agitó durante 12 h bajo atmósfera de N_2. Se añadió $POCl_3$ (12.85 g) en DMF (10 mL) a la solución anterior. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se le añadió agua (200 mL). La mezcla

se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl al 5% (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbaldehído (800 mg, 2.77 mmol, 73.5% de rendimiento, 95.7% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.9-8.79 (m, 2H), 8.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 277.0 $[M+H]^+$.

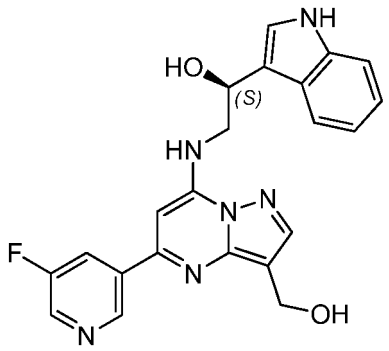
Paso 2: **[7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]metanol**



A una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbaldehído (400 mg, 1.38 mmol, 1 equiv.) en THF (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (78.52 mg, 2.08 mmol, 1.5 *eq*) a 0°C, la mezcla se agitó a 20°C durante 12 h en atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se le añadió HCl acuoso 0.5 N (0.05 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.27) para producir [7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]metanol (130 mg, 421.25 µmol, 30.4% de rendimiento, 90.3%

de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.48 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.71 (br s, 2H); ES-LCMS m/z 279.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **(1S)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (I-144a)**

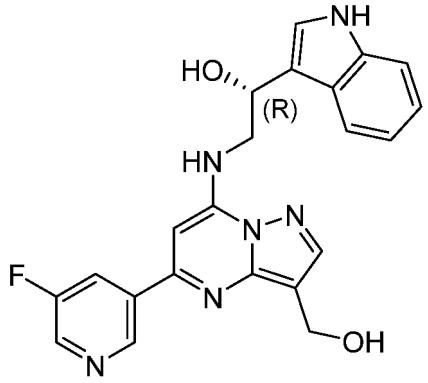


A una solución de [7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il] metanol (55 mg, 178.22 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió (1*S*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (36.95 mg, 178.22 µmol, 1 *eq*) y DIEA (69.10 mg, 534.66 µmol, 93.13 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-ACN]; B %: 25%-55%, 8 min), seguido de liofilización para producir (1*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (40 mg, 94.55 µmol, 53.0% de rendimiento,

98.9% de pureza, SFC: Rt = 4.476, ee = 99.1%, $[\alpha]^{19.6}_{D}$ = -11.254 (MeOH, c = 0.106 g/100 mL)) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

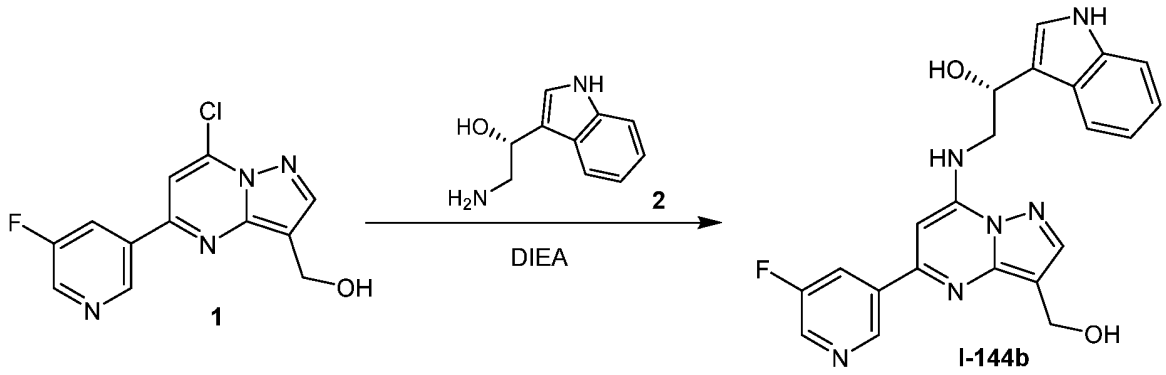
Ejemplo 130

Síntesis de I-144b



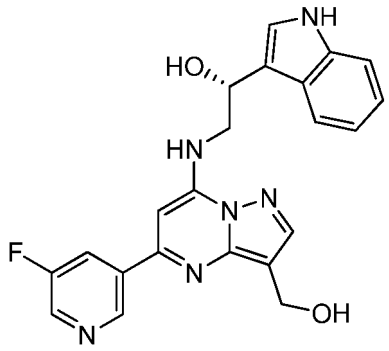
I-144b

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(1*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-**

indol-3-il)etanol (I-144b)

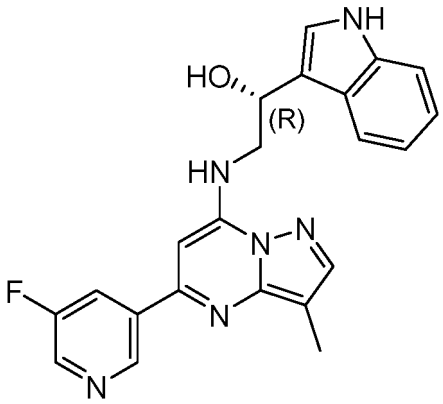


A una solución de [7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]metanol (66.45 mg, 215.31 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (83.48 mg, 645.93 µmol, 112.51 µL, 3 *eq*) y (1*R*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (53.32 mg, 279.90 µmol, 1.3 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa dos veces (condición básica; columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)- ACN]; B%: 25%-55%, 8 min). La fracción deseada se liofilizó para producir (1*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(hidroximetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (18.50 mg, 44.21 µmol, 20.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, SFC: Rt = 3.628 min, ee = 99.4%, $[\alpha]^{19.5}_{D}$ = +12.650 (MeOH, c = 0.106 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09 -3.95 (m,

2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

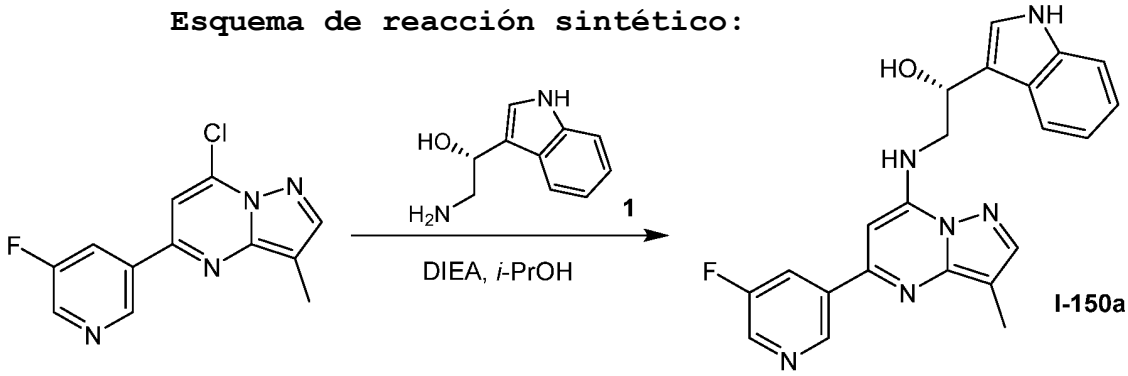
Ejemplo 131

Síntesis de I-150a

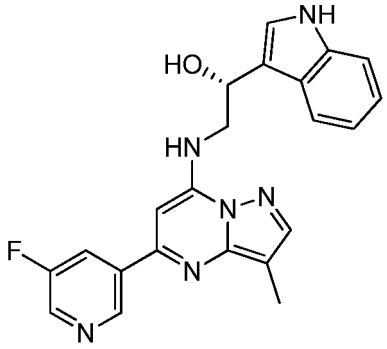


I-150a

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(1*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (I-150a)**

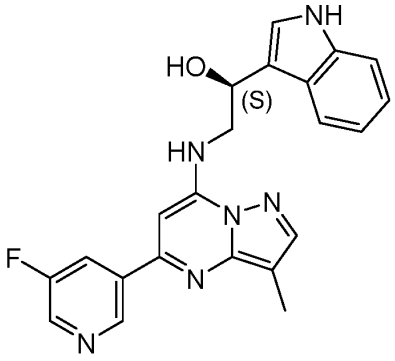


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-

metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 185.97 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (120.18 mg, 929.87 µmol, 161.96 µL, 5 *eq*) y (1*R*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (46.06 mg, 241.77 µmol, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.12) para producir (1*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (15.35 mg, 38.14 µmol, 20.5% de rendimiento, 100% de pureza, SFC: Rt = 1.560, ee = 99.008%, $[\alpha]^{22.1}_D$ = +6.048 (MeOH, c = 0.133 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 403.1 $[M+H]^+$.

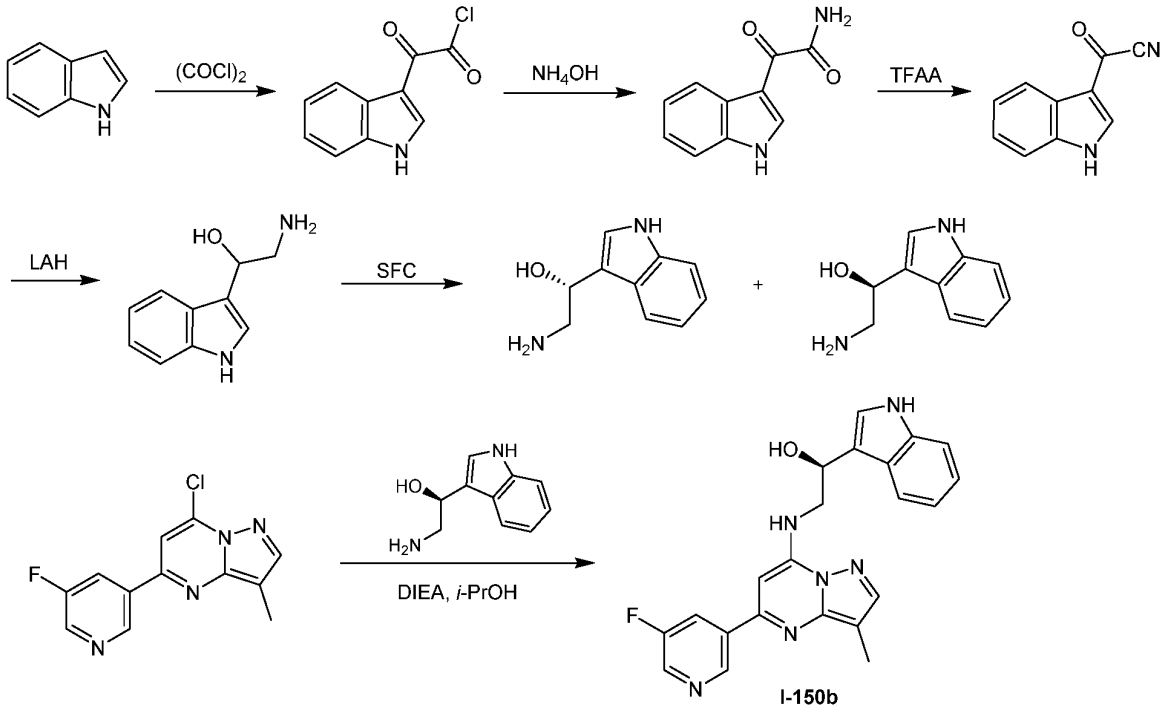
Ejemplo 132

Síntesis de I-150b

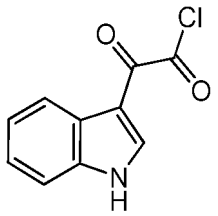


I-150b

Esquema de reacción sintético:



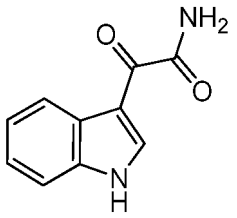
Paso 1: **cloruro de 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-acetilo**



A una solución de indol (10 g, 85.36 mmol, 1 *eq*) en THF (100 mL) se le añadió por goteo $(COCl)_2$ (11.05 g, 87.07 mmol, 7.62 mL, 1.02 *eq*) a 0-5°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 3 h. La suspensión amarilla se filtró, la torta se lavó con PE (10 mL x 2), se secó a presión reducida para producir cloruro de 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-acetilo bruto (15 g, 72.25 mmol), 84.6% de rendimiento, 100% de pureza) como un

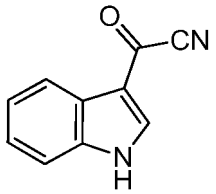
sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.31 (br s, 1H), 8.64-8.57 (m, 1H), 8.34-8.25 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H).

Paso 2: **2-(1*H*-Indol-3-il)-2-oxo-acetamida**



A una solución de $NH_3 \cdot H_2O$ (42.20 g, 337.17 mmol, 46.37 mL, 28%, 10 *eq*) en EtOH (100 mL) se le añadió cloruro de 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-acetilo (7 g, 33.72 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h. La suspensión se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (20 mL x 2), se secó a presión reducida para producir 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-acetamida (5.5 g, 28.00 mmol, 83.0 % de rendimiento, 95.8% de pureza) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.18 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 189.1 $[M+H]^+$.

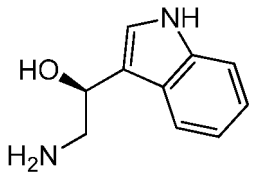
Paso 3: **cianuro de 1*H*-indol-3-carbonilo**



A una solución de 2-(1*H*-indol-3-il)-2-oxo-acetamida

(5.5 g, 28.00 mmol, 1 *eq*) y piridina (6.64 g, 84.00 mmol, 6.78 mL, 3 *eq*) en EtOAc (100 mL) se agregó TFAA (8.82 g, 42.00 mmol, 5.84 mL, 1.5 *eq*) a 10°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 10°C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ (100 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0.5N ac. (20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir cianuro de 1*H*-indol-3-carbonilo en bruto (3.2 g, 12.73 mmol, rendimiento del 45.5%, pureza del 67.7%) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.88 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dq, *J* = 1.3, 7.2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 171.1 $[M+H]^+$.

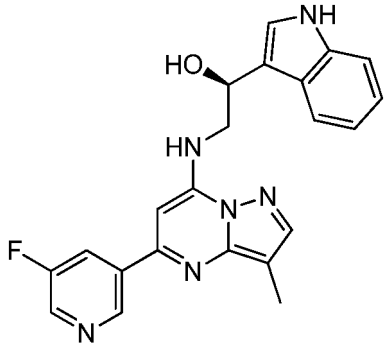
Paso 4: **(1*S*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol**



A una solución de cianuro de 1*H*-indol-3-carbonilo (1 g, 3.98 mmol, 1 *eq*) en THF (40 mL) se le añadió LAH (302.00 mg, 7.96 mmol, 2 *eq*) a 0°C bajo N_2. La mezcla se agitó a 15°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.18) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se diluyó con THF (50 mL), se enfrió a 0°C, se inactivó con agua

(0.3 mL), 10% ac. NaOH (0.3 mL), agua (0.9 mL) en secuencia. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de EtOAc/MeOH = 1/0 a 1/1, TLC: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0.18) para producir el producto que se purificó por separación SFC dos veces (primero: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 35%-35%. segundo: columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 45%-45%) para producir (1*R*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (120 mg, 629.91 µmol, 15.8% de rendimiento, 92.5% de pureza, ee = 92.5%) como aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 159.2 $[M-H_2O + H]^+$. Y (1*S*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (125 mg, 602.96 µmol, 15.2% de rendimiento, 85.0% de pureza, ee = 98.698%) como aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 159.2 $[M-H_2O+H]^+$.

Paso 5 **(1*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (I-150b)**

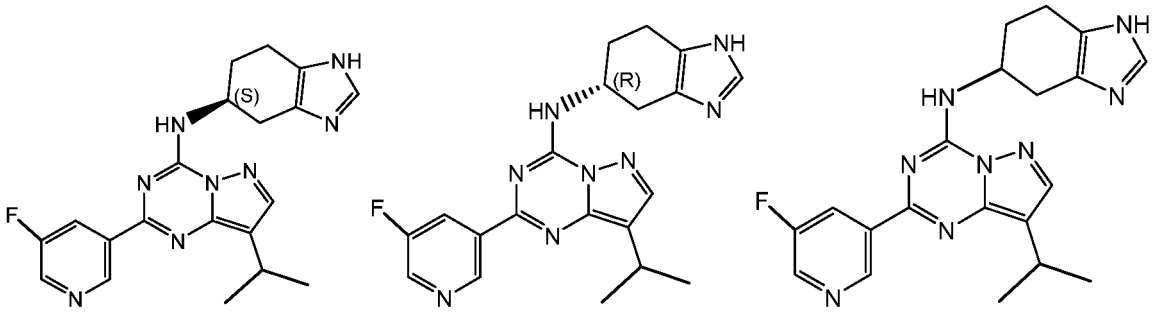


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 185.97 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (72.11 mg, 557.92 µmol, 97.18 µL, 3 *eq*) y (1*S*)-2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (57.47 mg, 277.22 µmol, 1.49 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.18) para producir (1*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (29.26 mg, 71.26 µmol, 38.3% de rendimiento, 98.0% de pureza, SFC: Rt = 2.204, ee = 98.378, $[\alpha]^{21.4}_D$ = -8.227 (MeOH, c = 0.10 g/100 mL)) como sólido amarillo RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ES-

LCMS *m/z* 403.2 $[M+H]^+$.

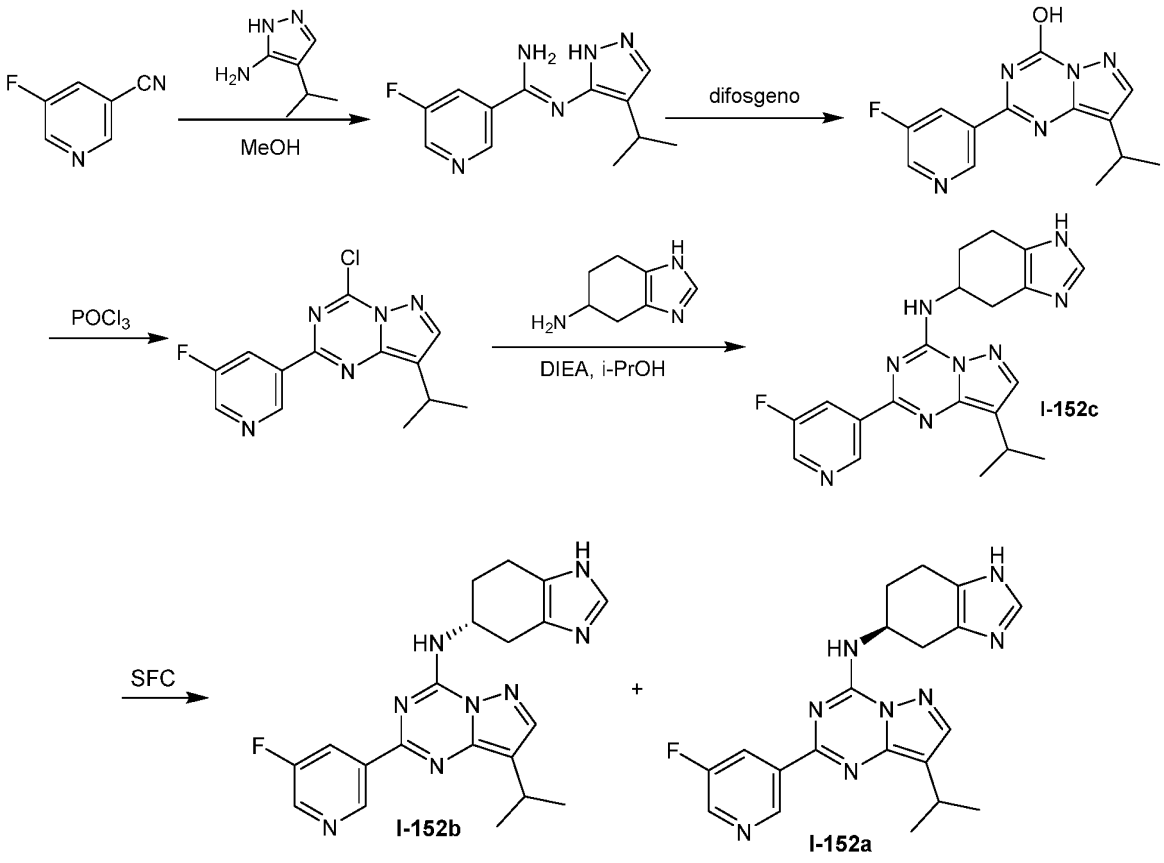
Ejemplo 133

Síntesis de I-152a, I-152b, I-152c



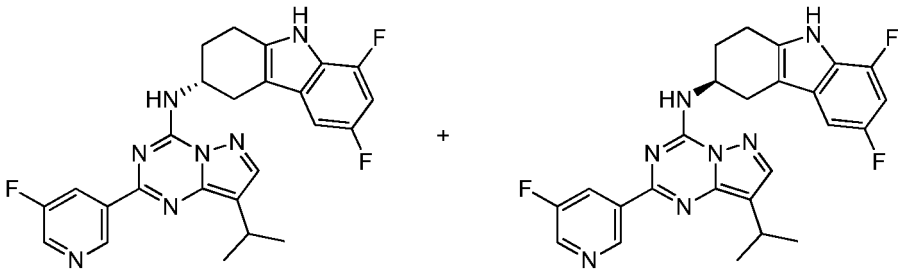
I-152a **I-152b** **I-152c**

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-6,8-difluoro-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-**

tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-152b) y (3*S*)-6,8-difluoro-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-152a)

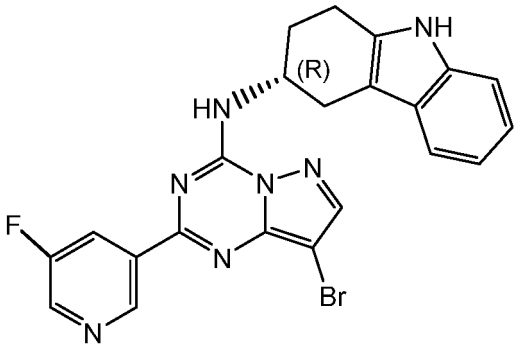


A una solución de 6,8-difluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (180 mg, 509.83 µmol, 1 *eq*, TFA) y 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (221.40 mg, 607.18 µmol, 1.19 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (527.13 mg, 4.08 mmol, 710.42 µL, 8 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la sequedad para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50). La fracción deseada se concentró a presión reducida para producir un producto que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 45%-45%, min) para producir el pico 1 (SFC: Rt = 1.851) y el pico 2 (SFC: Rt = 2.254). El pico 1 se concentró

para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-100%, 8 min.) La fracción deseada se liofilizó para producir un enantiómero (64.24 mg, 114.88 µmol, 22.5% de rendimiento, 98.4% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 1.851, ee = 100%, O: $[\alpha]^{20.2}_{D}$ = 0.206 (MeOH c = 0.110 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (m, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.22 (d, *J* = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 2.20 (br s, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 478.3 $[M+H]^+$. El pico 2 se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-100%, 8 min.) La fracción deseada se liofilizó para producir el otro enantiómero (70.3 mg, 125.02 µmol, 24.5% de rendimiento, 97.9% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 2.254, ee = 99.79%, O: $[\alpha]^{20.2}_{D}$ = -0.239 (MeOH c = 0.117 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.8, 9.4 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 4.94-4.75 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 478.2 $[M+H]^+$.

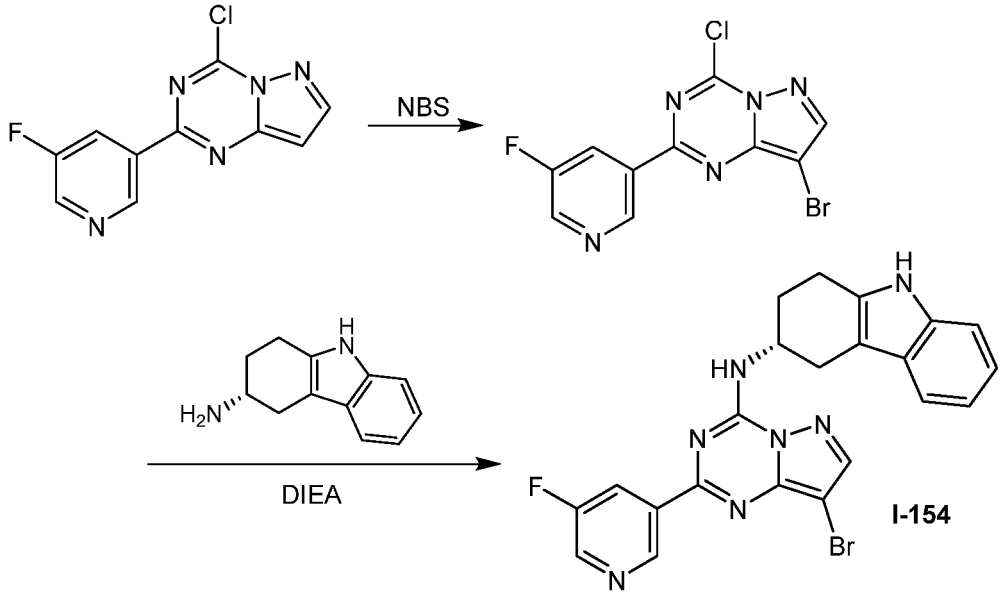
Ejemplo 134

Síntesis de I-154

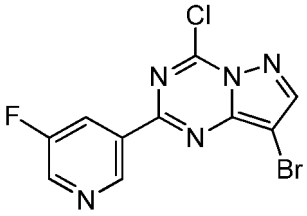


I-154

Esquema de reacción sintético:



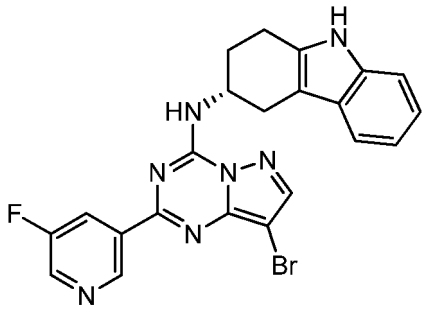
Paso 1: **8-bromo-4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (110 mg, 423.02 µmol, 1

eq) en MeCN (2 mL) y DCM (1 mL) se le añadió NBS (82.82 mg, 465.33 µmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 30°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 8-bromo-4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (120 mg, 365.27 µmol, 86.4% de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 327.9, 329.9 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-154)**

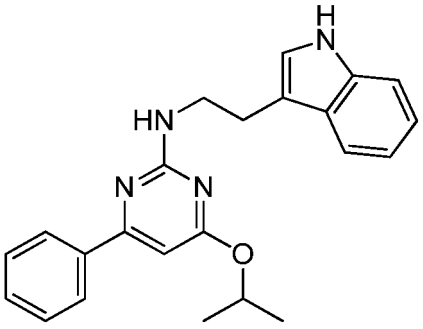


Una mezcla de 8-bromo-4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (70 mg, 204.55 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (41.91 mg, 225.00 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (79.31 mg, 613.65 µmol, 106.89 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa

(columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 63%-93 %, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[8-bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (32.48 mg, 58.92 µmol, 28.8% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl, O: $[\alpha]^{22.1}_{D}$ = 0.234 (MeOH, c = 0.105 g/100 mL) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.85-8.72 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H), 2.43-2.17 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 480.1, 482.1 $[M+H]^{+}$.

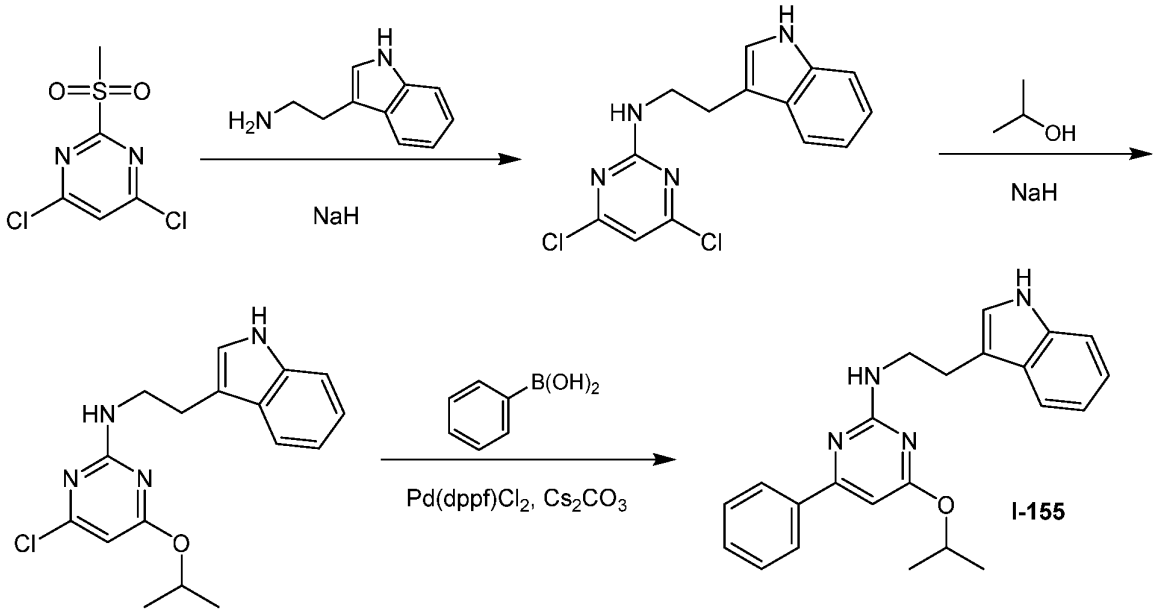
Ejemplo 135

Síntesis de I-155

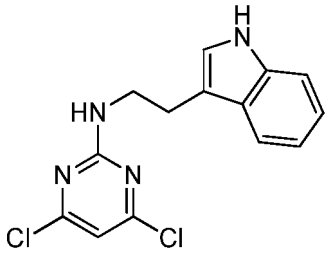


I-155

Esquema de reacción sintético:



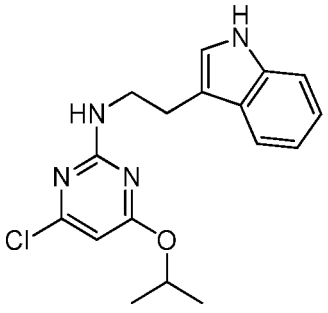
Paso 1: **4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina**



A una mezcla de 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (666.77 mg, 4.16 mmol, 1.05 *eq*) en THF seco (10 mL) se le añadió NaH (237.58 mg, 5.94 mmol, 1.5 *eq*) en baño de hielo a atmósfera N_2. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -60°C y se le añadió por goteo 4,6-dicloro-2-metilsulfonil-pirimidina (900 mg, 3.96 mmol, 1 equiv.) en THF seco (10 mL) y se mantuvo la temperatura debajo de -55°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -55°C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL), se

diluyó con H_2O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (15 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 1/3, R_f = 0.43) para producir 4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (570 mg, 1.48 mmol, 37.5% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 307.0, 309.0 $[M+H]^+$.

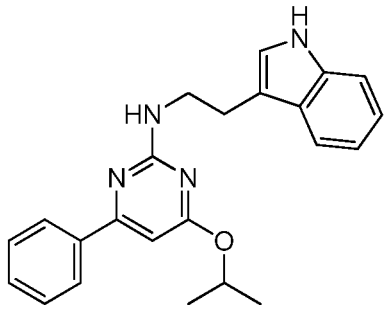
Paso 2: **4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina**



A una solución de *i*-PrOH (75.12 mg, 1.25 mmol, 95.70 µL, 1.2 *eq*) en THF (3 mL) se le añadió NaH (62.50 mg, 1.56 mmol, 1.5 *eq*), la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de 4,6-dicloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2-amina (400 mg, 1.04 mmol, 1 *eq*) en

THF (3 mL), la mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. A la mezcla se le añadió H_2O (3 mL) y se concentró para producir un residuo que se purificó con TLC preparativa (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) para producir 4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol -3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina (470 mg, 710.37 µmol, 68.2% de rendimiento, 50% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (br s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.62-1.18 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 331.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: ***N*-(2-(1*H*-Indol-3-il)etil)-4-isopropoxi-6-fenilpirimidin-2-amina (I-155)**

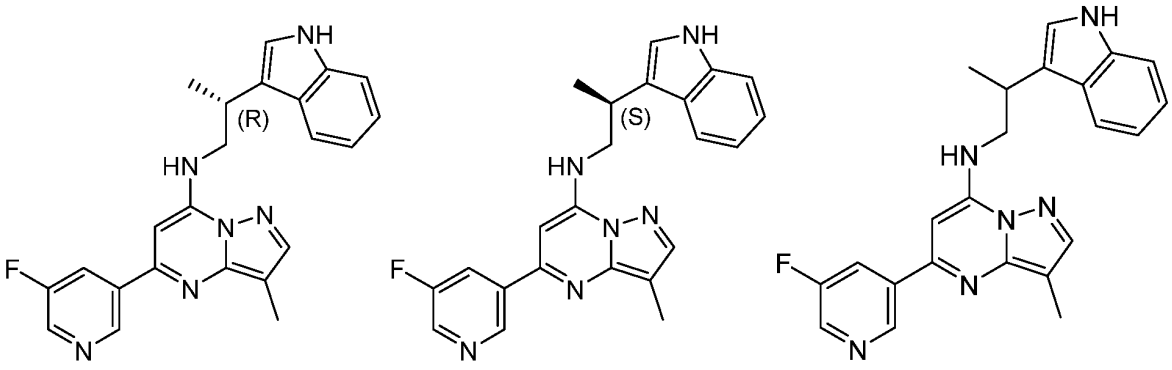


A una mezcla de 4-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-isopropoxi-pirimidin-2-amina (450 mg, 680.15 µmol, 1 *eq*) y ácido fenilborónico (124.39 mg, 1.02 mmol, 1.5 *eq*) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (49.77 mg, 68.01 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (664.81 mg, 2.04 mmol, 3 *eq*) en atmósfera de N_2. La mezcla se recogió en un tubo de microondas y se calentó a 110°C durante 30 minutos. La mezcla

se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 8 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4-isopropoxi-6-fenil-pirimidin-2-amina (19.18 mg, 44.68 µmol, 6.6% rendimiento, 95.3% de pureza, HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.13 (td, *J* = 6.1, 12.2 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 373.3 $[M+H]^+$.

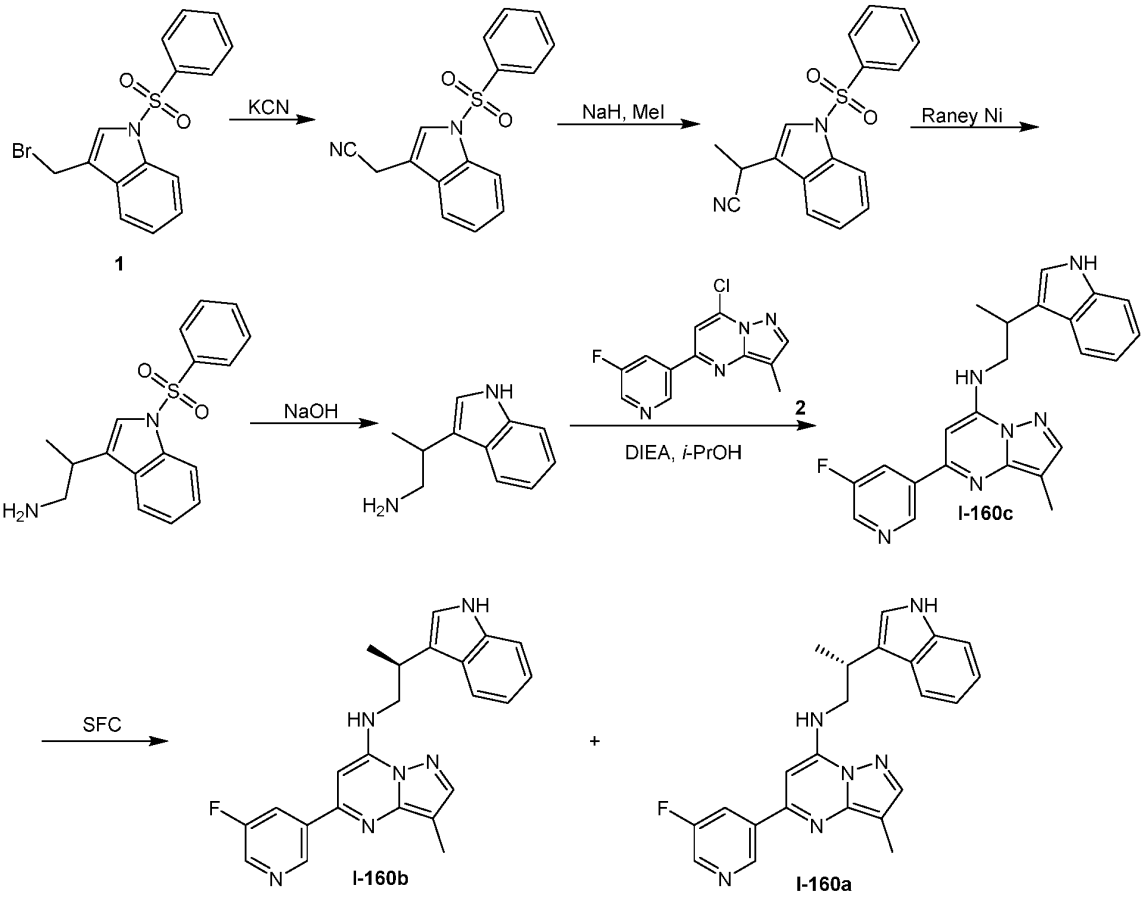
Ejemplo 136

Síntesis de I-160a, I-160b e I-160c

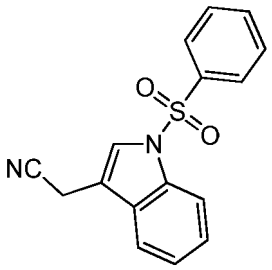


I-160a **I-160b** **I-160c**

Esquema de reacción sintético:



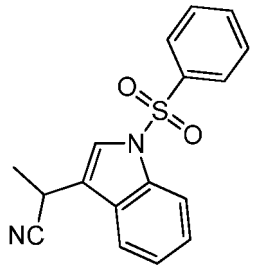
Paso 1: **2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]acetonitrilo**



Se añadió una solución de 1-(bencensulfonil)-3-(bromometil)indol (7 g, 19.99 mmol, 1 *eq*) en THF (50 mL) a una suspensión bien agitada KCN (2.07 g, 31.79 mmol, 1.59 *eq*) en DMSO (50 mL) y THF (20 mL) por goteo a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 15.5 h en

atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30) indicó que se detectó un nuevo punto importante y que quedó material de partida. Se añadió KCN (1.76 g, 27.03 mmol, 1.35 *eq*) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 16 h en atmósfera de N_2. Se añadió agua helada (200 mL) a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30) para producir 2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]acetonitrilo (2.0 g, 5.47 mmol, 27.6% de rendimiento, 81.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 297.1 $[M+H]^+$.

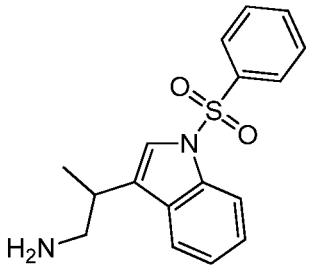
Paso 2: **2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]propanonitrilo**



A una solución de 2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]acetonitrilo (1 g, 2.73 mmol, 1 *eq*) en THF (50 mL) se le añadió *n*-BuLi (2.5 M, 1.09 mL, 1 *eq*) por goteo a -78°C bajo

atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -78°C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h. Se añadió por goteo a la mezcla una solución de MeI (387.96 mg, 2.73 mmol, 170.16 µL, 1 *eq*) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a 20°C bajo atmósfera de N_2 durante 3 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.38) indicó que se detectó un nuevo punto importante. Se añadió agua helada (30 mL) a la mezcla, la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.38) para producir 2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]propanonitrilo (420 mg, 1.14 mmol, 41.6% de rendimiento, 84.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42 -7.37 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 311.1 $[M+H]^+$.

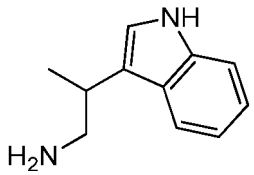
Paso 3: **2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]propan-1-amina**



A una solución de 2-[1-(bencensulfonil)indol-3-

il]propanonitrilo (420 mg, 1.14 mmol, 1 *eq*) en MeOH (10 mL) se le añadió Raney-Ni (453.70 mg, 5.30 mmol, 4.66 *eq*) y $NH_3 \cdot H_2O$ (910.00 mg, 6.49 mmol, 1 mL, 5.71 *eq*). La mezcla se desgasificó y se purgó con H2 durante 3 veces, se agitó a 25°C durante 16 h. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.16) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]propan-1-amina (330 mg, 818.70 µmol, 72.0% de rendimiento, 78.0% de pureza) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z* 315.1 $[M+H]^+$.

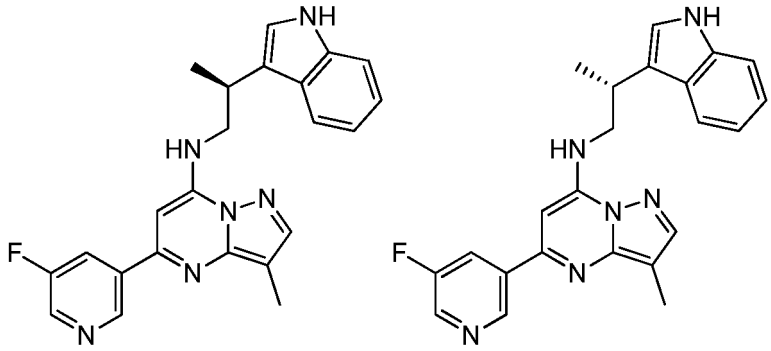
Paso 4: **2-(1*H*-Indol-3-il)propan-1-amina**



A una solución de 2-[1-(bencensulfonil)indol-3-il]propan-1-amina (330 mg, 818.70 µmol, 1 *eq*) en MeOH (10 mL) se le añadió NaOH (327.46 mg, 8.19 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 4 h en atmósfera de N_2. La TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.20) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla se concentró y se le añadió agua (10

mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 2-(1*H*-indol-3-il)propan-1-amina (130 mg, 746.09 µmol, 91.1% de rendimiento, crudo) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (br s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 3H).

Paso 5: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)propil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina y 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)propil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-160a, I-160b)**



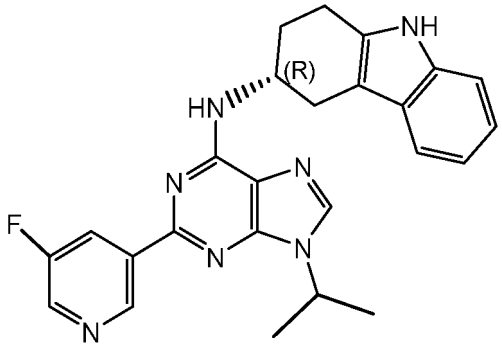
A una mezcla de 2-(1*H*-indol-3-il)propan-1-amina (130 mg, 746.09 µmol, 1 *eq*) y 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (200.59 mg, 746.09 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (289.28 mg, 2.24 mmol, 389.87 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 15 h en atmósfera de N_2 y se concentró a presión reducida para producir

un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34) para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)propil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (300 mg, 689.22 µmol, 92.4% de rendimiento, 92.0% de pureza) como un sólido amarillo que se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm*30 mm, 10µm); fase móvil: [0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; B%: 40%-40%, min). La solución se concentró para producir un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 48%-68%, 8 min), seguido de liofilización para producir un enantiómero (27.27 mg, 57.61 µmol, 8.4% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 3.079 min, ee = 98.49%, OR: $[\alpha]^{23.9}_D$ = +48.385 (MeOH, c = 0.110g/100mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.00- 3.94 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$; y el otro enantiómero (64.75 mg, 136.78 µmol, 19.85% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 3.374 min, ee = 98.93%, OR: $[\alpha]^{23.8}_D$ = -32.08 (MeOH, c = 0.120 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H),

6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$.

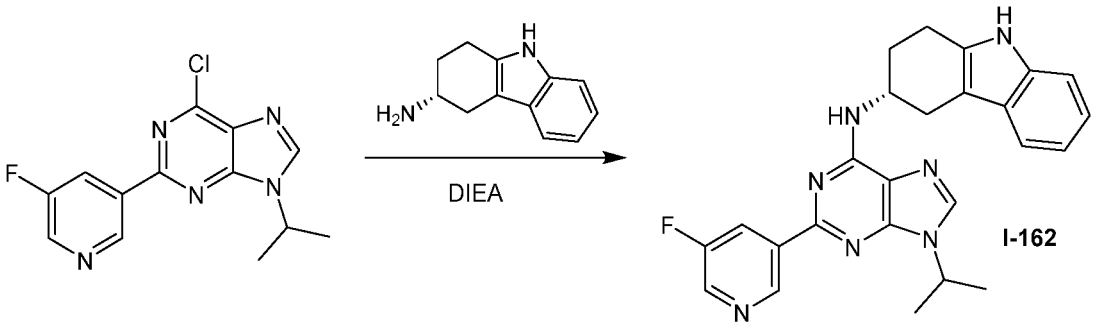
Ejemplo 137

Síntesis de I-162

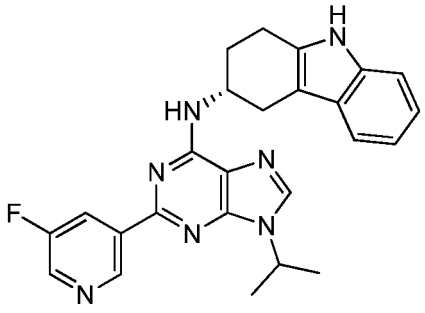


I-162

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-162)**

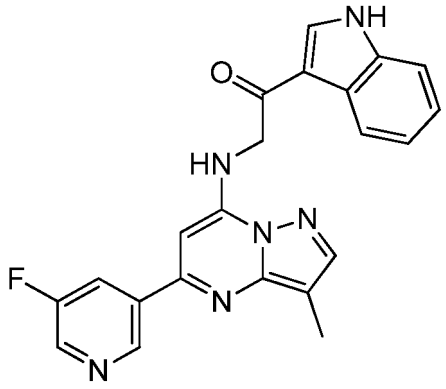


Una mezcla de 6-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-9-

isopropil-purina (60 mg, 187.17 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (38.35 mg, 205.89 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (72.57 mg, 561.51 µmol, 97.81 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (6 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 15 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90%, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-9-isopropil-purin-6-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (30.19 mg, 58.51 µmol, 31.3% de rendimiento, 99.7% de pureza, 2HCl, $[\alpha]^{22.3}_D$ = -22.78 (MeOH, c = 0.149g/100mL) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.57 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.14 (*J* = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.31 (*J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.28 (*J* = 5.0 Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.90 (*J* = 6.8, 15.3 Hz, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.27 (td, *J* = 7.0, 13.7 Hz, 1H), 1.78-1.74 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 442.1 $[M+H]^+$.

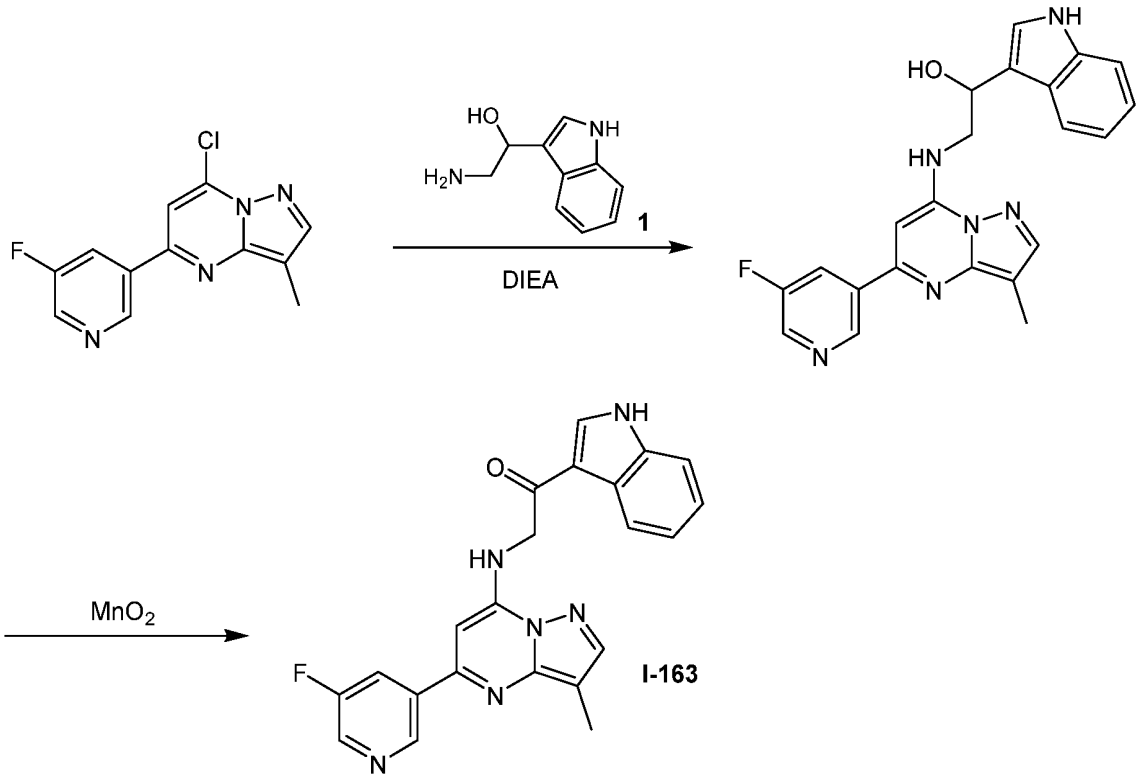
Ejemplo 138

Síntesis de I-163

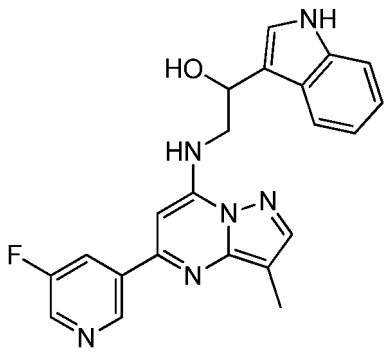


I-163

Esquema de reacción sintético:



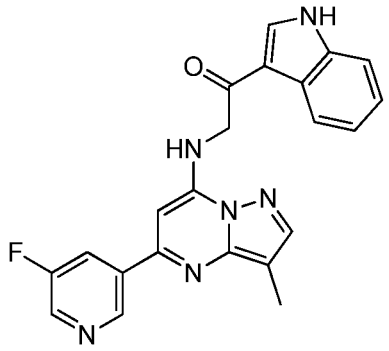
Paso 1: **2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol**



Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (70 mg, 260.36 µmol, 1 *eq*), 2-amino-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (53.72 mg, 260.36 µmol, 1 *eq*), DIEA (100.95 mg, 781.09 µmol, 136.05 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (15 mL) se agitó a 80°C durante 12°C h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM puro a DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.60) para producir 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (80 mg, 152.08 µmol, 58.4% de rendimiento, 76.5% de pureza) como un sólido café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 403.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-**

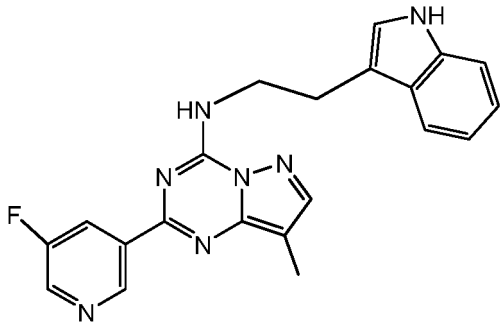
pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (I-163)



A una solución de 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanol (80 mg, 152.08 µmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió MnO_2 (396.64 mg, 4.56 mmol, 30 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela DuraShell 150 mm_25 mm_5 µm; fase móvil: agua (0.05% HCl)-ACN; B%: 40%-70%, 8 min) dos veces, seguido de liofilización para producir 2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-1-(1*H*-indol-3-il)etanona (13.82 mg, 27.88 µmol, 18.3% de rendimiento, 95.5% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.2 $[M+H]^+$.

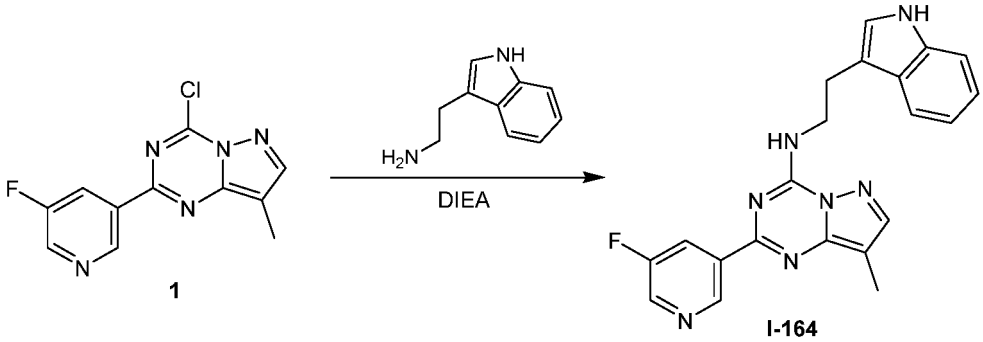
Ejemplo 139

Síntesis de I-164

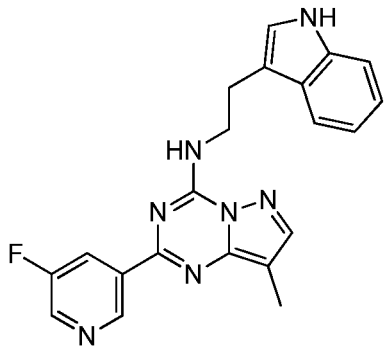


I-164

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-164)**

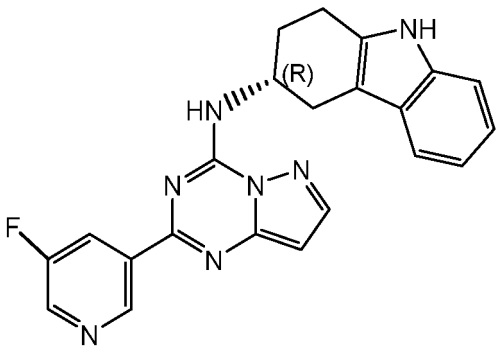


A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50 mg, 182.24 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (32.12 mg, 200.47 7mol, 1.1

eq) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (188.43 mg, 1.46 mmol, 253.95 µL, 8 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.2) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Agela DuraShell 150mm_25mm_5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 9 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (22.72 mg, 48.65 µmol, 26.7% de rendimiento, 98.6% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 6.1 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 4.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$.

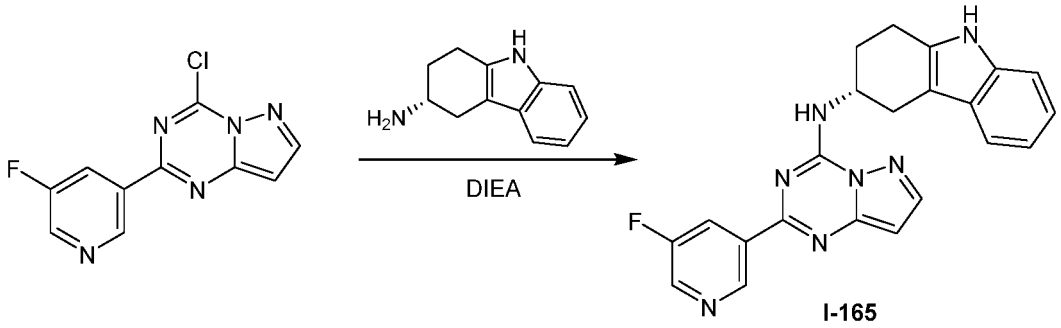
Ejemplo 140

Síntesis de I-165

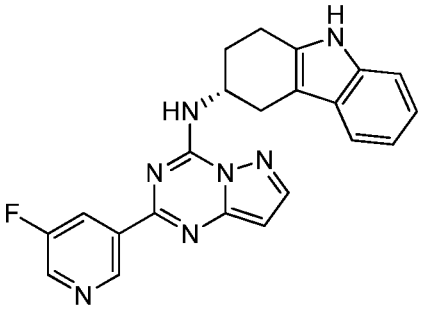


I-165

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-165)**

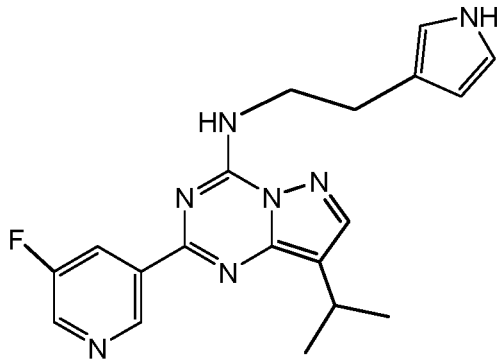


Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (44.89 mg, 172.65 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (39.30 mg, 189.92 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (66.94 mg, 517.95 µmol, 90.22 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85 %, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (20.39 mg, 42.52 µmol, 24.6% de rendimiento, 98.5% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 400.2 $[M+H]^+$; Rotación óptica ($[\alpha]^{21.4}_D$ = 0.396 (MeOH, c = 0.102 g/100 mL).

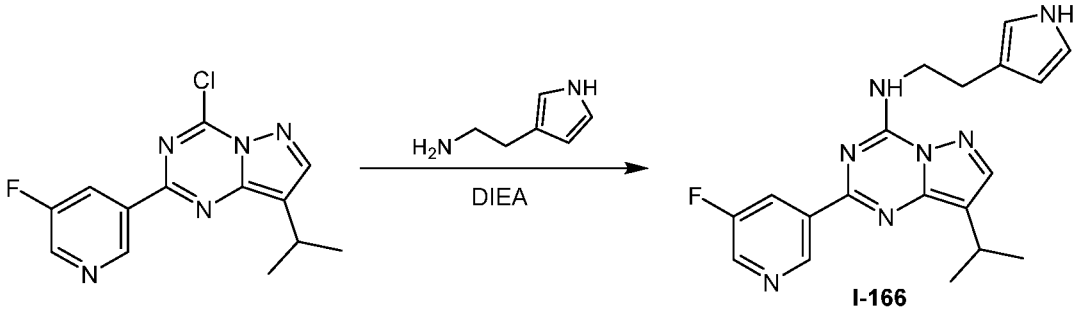
Ejemplo 141

Síntesis de I-166



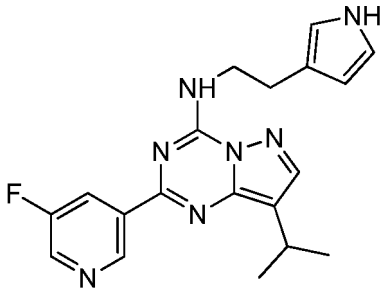
I-166

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[2-(1*H*-**

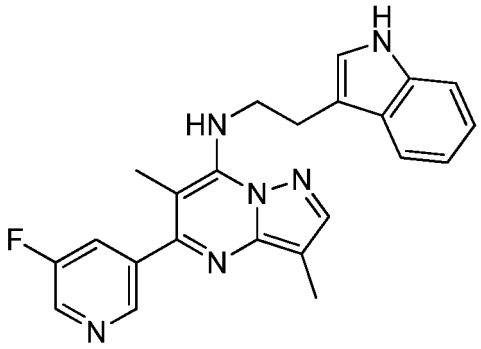
pirrol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-166)



A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50 mg, 168.66 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (21.80 mg, 168.66 µmol, 29.38 µL, 1 *eq*) y 2-(1*H*-pirrol-3-il)etanamina (27.87 mg, 252.99 µmol, 1.5 *eq*) La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90 %, 8 min), seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[2-(1*H*-pirrol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (15.28 mg, 32.18 µmol, 19.1% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); ES-LCMS *m/z* 366.2 $[M+H]^+$.

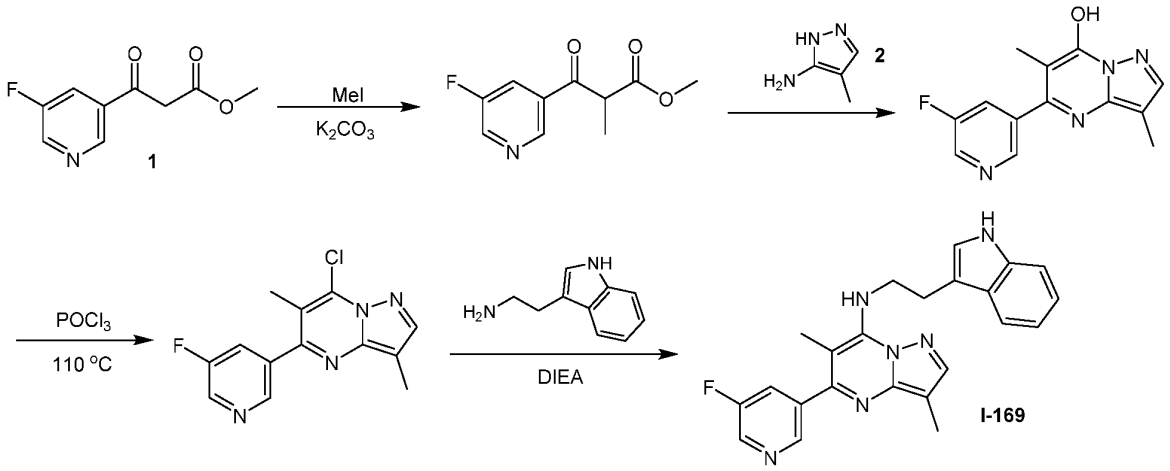
Ejemplo 142

Síntesis de I-169

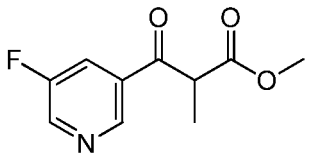


I-169

Esquema de reacción sintético:



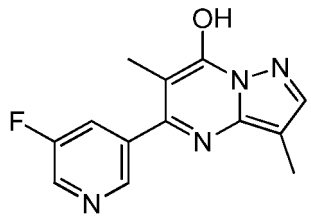
Paso 1: **3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-3-oxo-propanoato de metilo**



A una solución de (*Z*)-3-(5-fluoro-3-piridil)-3-hidroxi-prop-2-enoato de metilo (600.00 mg, 2.83 µmol, 1 *eq*) y MeI (401.71 mg, 2.83 µmol, 176.19 µl, 1 *eq*) en DMF (20 mL) se le añadió K_2CO_3 (391.14 mg, 2.83 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó

mediante la adición de H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.37) para producir el producto de 3-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-3-oxo-propanoato de metilo (605 mg, 2.69 µmol, 95.0% de rendimiento, 93.9% de pureza) como un aceite amarillo RMN ^{1}H (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.78-8.61 (m, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 212.1 $[M+H]^+$.

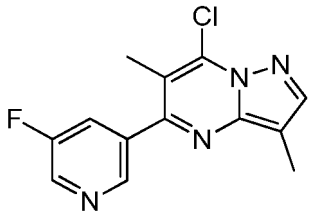
Paso 2: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



3-(5-Fluoro-3-piridil)-2-metil-3-oxo-propanoato de metilo (300 mg, 1.33 µmol, 1 *eq*), 4-metil-1*H*-pirazol-5-amina (647.37 mg, 6.67 5mol, 5 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en AcOH (5 mL). El tubo sellado se calentó a 150°C durante 1 h en microondas. La mezcla se concentró a presión reducida para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (300 mg, 1.16 µmol, 87.14% rendimiento) como un sólido blanco que se usó en el siguiente

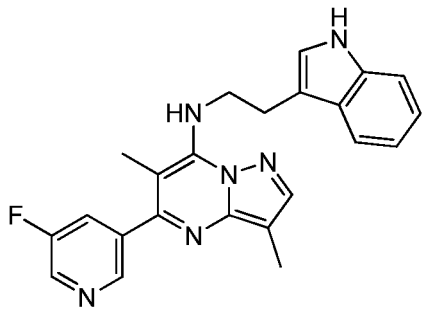
paso sin purificación adicional.

Paso 3: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (270 mg, 1.05 µmol, 1 *eq*) en $POCl_3$ (8.25 g, 53.80 µmol, 5.00 mL, 51.46 *eq*) se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 g), se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51) para producir 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (200 mg, 337.55 µmol, 32.3% de rendimiento, 46.7% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 277.1 $[M+H]^+$.

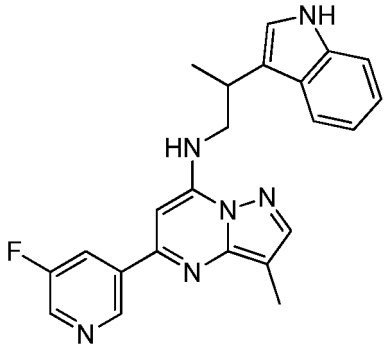
Paso 4: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-169)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3,6-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 168.78 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (40.56 mg, 253.17 mol, 1.5 *eq*) en *i*-PrOH (4 mL) se le añadió DIEA (87.25 mg, 675.11 mol, 117.59 µl, 4 equiv.). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h y se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-ACN]; B%: 50%-80%, 8 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3,6-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (33.61 mg, 83.93 µmol, 49.7% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30- 7.26 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.2 $[M+H]^+$.

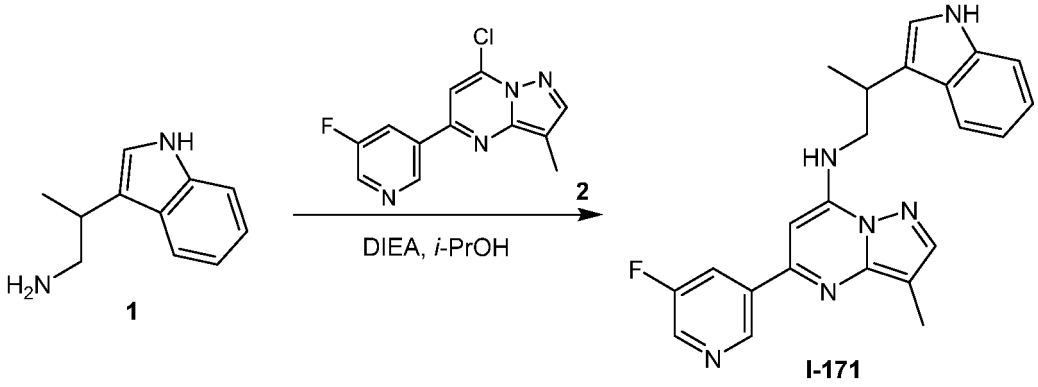
Ejemplo 143

Síntesis de I-171

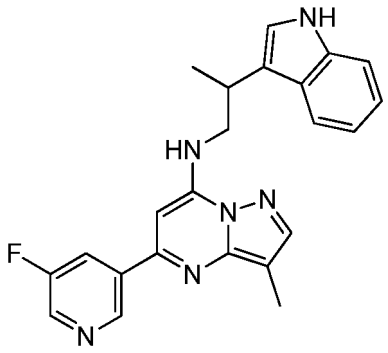


I-171

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)propil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-171)**

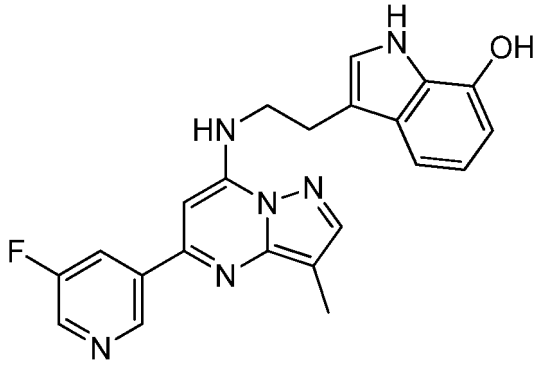


A una mezcla de 2-(1*H*-indol-3-il)propan-1-amina (30 mg, 172.17 µmol, 1 *eq*) y 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (46.29 mg, 172.17 mol, 1

equiv.) en *i*-PrOH (6 mL) se le añadió DIEA (66.76 mg, 516.52 mol, 89.97 µl, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 80°C durante 15 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 48%-68%, 8 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)propil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (18.71 mg, 39.52 µmol, 23.0% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$.

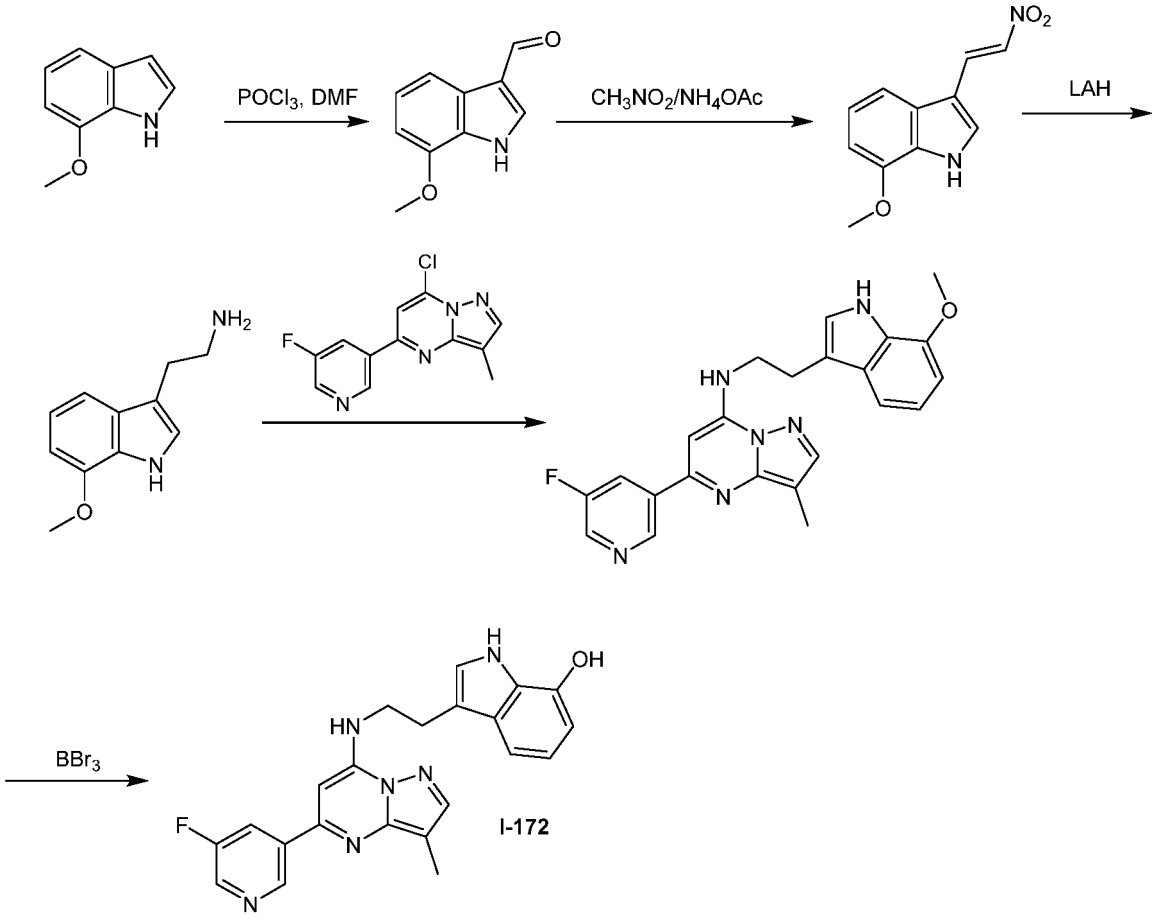
Ejemplo 144

Síntesis de I-172

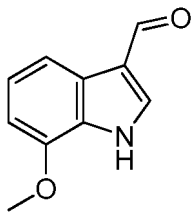


I-172

Esquema de reacción sintético:



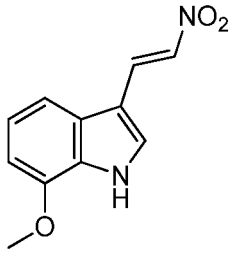
Paso 1: **7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído**



A una solución de $POCl_3$ (1.13 g, 7.37 mmol, 684.85 µL, 1.08 *eq*) en DMF (12 mL) se le añadió 7-metoxi-1*H*-indol (1 g, 6.79 mmol, 884.96 µL, 1 *eq*) a 0°C. La mezcla se agitó a 0~20°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) indicó que se detectó un nuevo punto importante.

La mezcla se ajustó a pH 10~12 con NaOH 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/2, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) para producir 7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (900 mg, 5.03 mmol, 74.1% de rendimiento, 98.0% de pureza) como un sólido rosa. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 176.1 $[M+H]^+$.

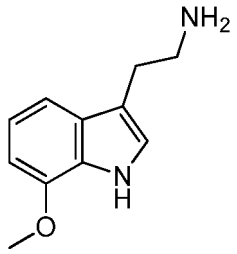
Paso 2: **7-metoxi-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol**



A una mezcla de 7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (900 mg, 5.03 mmol, 1 *eq*) y NH_4OAc (504.52 mg, 6.55 mmol, 1.3 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió CH_3NO_2 (11.30 g, 185.12 mmol, 10 mL, 36.77 *eq*). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces y se agitó a 80°C durante 19 h en atmósfera de N_2. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc

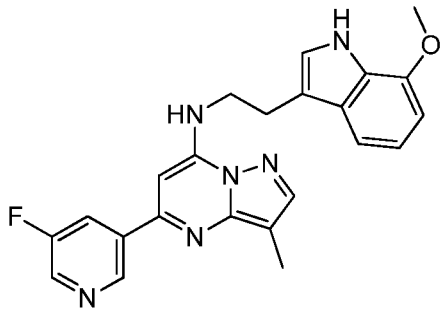
= 1/0 a 5/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60) para producir 7-metoxi-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (660 mg, 2.87 mmol, 57.1% de rendimiento, 95.0% de pureza) como un sólido naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (br s, 1H), 8.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

Paso 3: **2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de 7-metoxi-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (300 mg, 1.31 mmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió $LiAlH_4$ (247.86 mg, 6.53 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.10) indicó que se detectó un nuevo punto importante. Se añadieron 2 mL de H_2O y 1 mL de NaOH 2N a la mezcla. La mezcla se filtró y se concentró para producir 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (240 mg, 1.20 mmol, 91.8% de rendimiento, 95.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin Purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (br s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H).

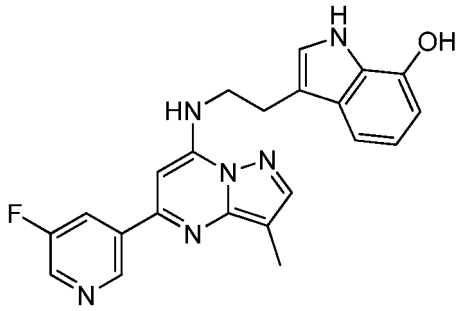
Paso 4: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (230 mg, 855.48 µmol, 1 *eq*), 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (217.00 mg, 1.03 mmol, 1.2 *eq*) y DIEA (331.70 mg, 2.57 mmol, 447.03 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela DuraShell 150mm_25mm_5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 9 min.), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (240 mg, 490.42 µmol, 57.3% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS

m/z 417.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-7-ol (I-172)**

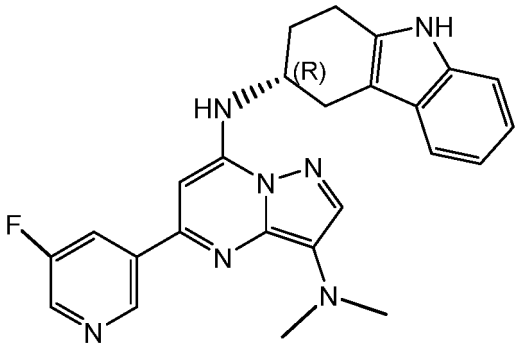


A una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (200 mg, 480.25.25mol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió BBr_3 (240.63 mg, 960.50 µmol, 92.55 µL, 2 *eq*) a 0°C. La mezcla se agitó a 0~20°C durante 0.5 h bajo atmósfera de N_2. Se añadió 1 mL de MeOH a la mezcla. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%- 65%, 8 min) seguido de liofilización para producir 3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-7-ol (22.74 mg, 45.54 µmol, 9.5% de rendimiento, 95.2% de pureza, 2HCl) como un sólido naranja. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (*J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (td, *J* = 3.8, 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.04- 3.98 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-

LCMS *m/z* 403.1 $[M+H]^+$.

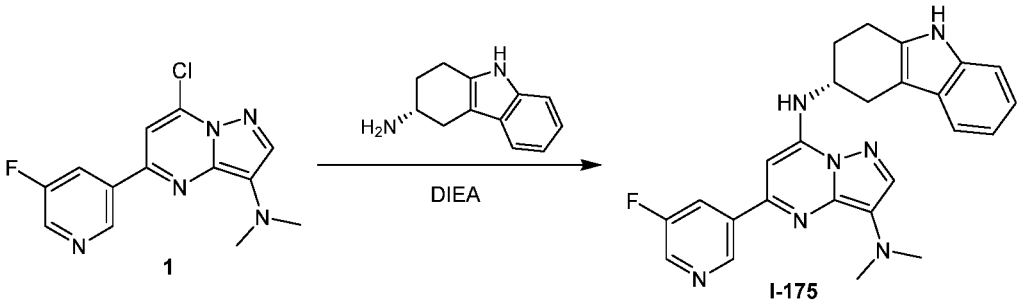
Ejemplo 145

Síntesis de I-175

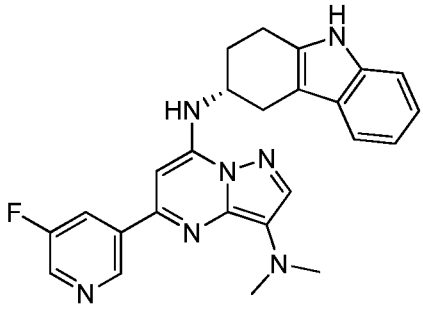


I-175

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*3,*N*3-dimetil-*N*7-[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina (I-175)**

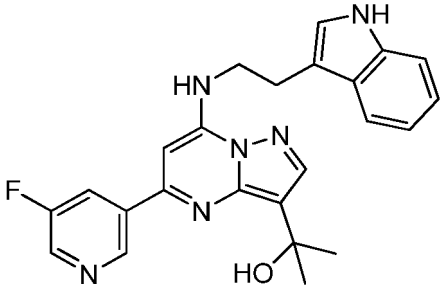


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (50 mg, 171.40

µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se agregó DIEA (66.46 mg, 514.21 µmol, 89.56 µL, 3 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (35.12 mg, 188.54 µmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela DuraShell 150mm_25mm_5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*3,*N*3-dimetil-*N*7-[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina (22.71 mg, 43.35 µmol, 25.3% de rendimiento, 98.2% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66-8.55 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.37 (s, 6H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 442.3 $[M+H]^+$.

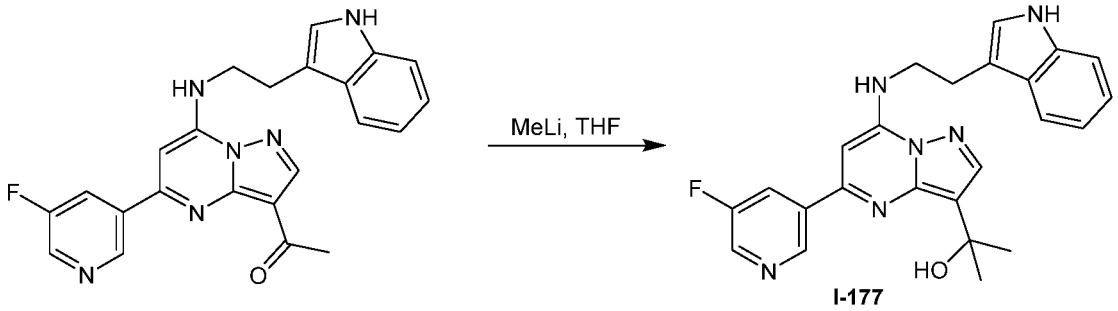
Ejemplo 146

Síntesis de I-177



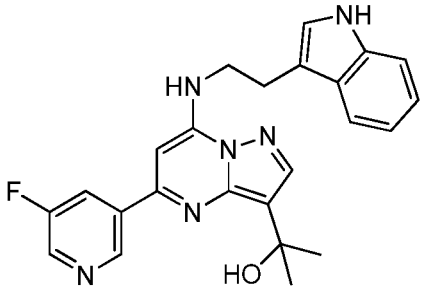
I-177

Esquema de reacción sintético:



I-177

Paso 1: **2-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]propan-2-ol (I-177)**

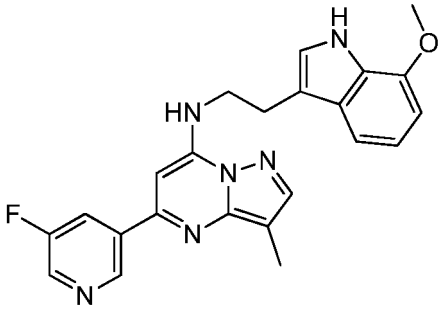


A MeLi (1.3 M, 5 mL, 57.13 *eq*) se le añadió una solución de 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (50 mg, 113.77 µmol, 1 *eq*) en THF (2 mL) por goteo en atmósfera de N_2 a -20°C. La mezcla se agitó bajo atmósfera de N_2 a -20°C durante 0.5 h. La reacción se interrumpió con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150*30 5u; fase móvil: [agua (NH_4HCO3 10 mM)-ACN]; B%: 40%-60%, 9 min). La fracción deseada se liofilizó para

producir 2-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]propan-2-ol (13.48 mg, 31.31 µmol, 27.5% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 431.1 $[M+H]^+$.

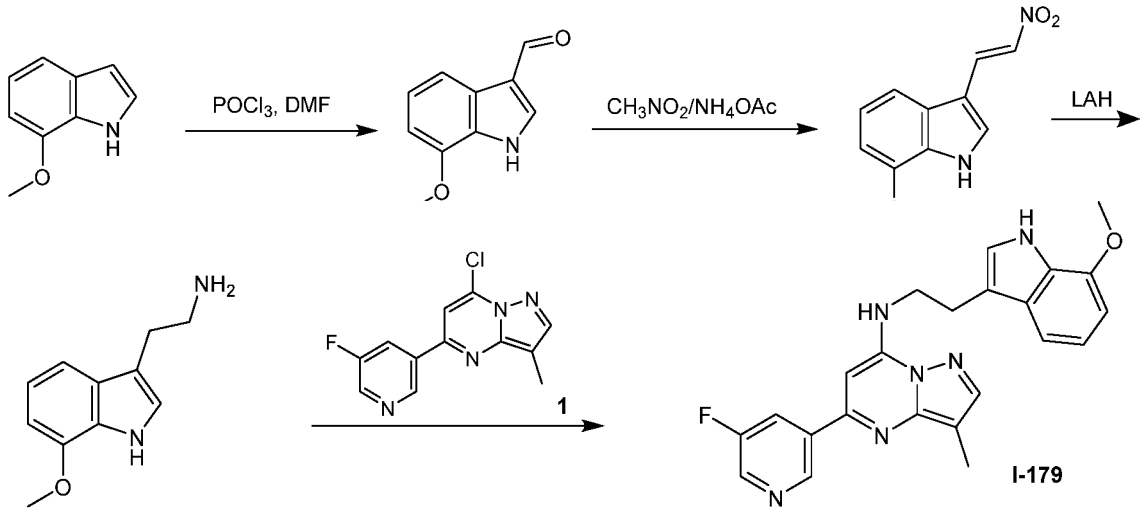
Ejemplo 147

Síntesis de I-179

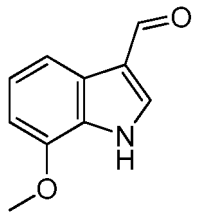


I-179

Esquema de reacción sintético:

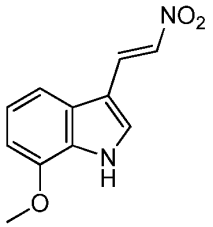


Paso 1: **7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído**



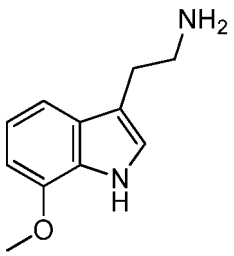
A una solución de $POCl_3$ (1.13 g, 7.37 mmol, 684.85 µL, 1.08 *eq*) en DMF (12 mL) se le añadió 7-metoxi-1*H*-indol (1 g, 6.79 mmol, 884.96 µL, 1 *eq*) a 0°C. La mezcla se agitó a 0~20°C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla se ajustó a pH 10~12 con NaOH 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir el residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/2, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) para producir 7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (900 mg, 5.03 mmol, 74.1% de rendimiento, 98.0% de pureza) como un sólido rosa. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 176.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **7-metoxi-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol**



Una mezcla de 7-metoxi-1*H*-indol-3-carbaldehído (900 mg, 5.03 mmol, 1 *eq*) y NH_4OAc (504.52 mg, 6.55 mmol, 1.3 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió CH_3NO_2 (11.30 g, 185.12 mmol, 10 mL, 36.77 *eq*). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces y se agitó a 80°C durante 19 h en atmósfera de N_2. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60) indicó que se detectó un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60) para producir 7-metoxi-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (660 mg, 2.87 mmol, 57.1% de rendimiento, 95.0% de pureza) como un sólido naranja. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (br s, 1H), 8.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

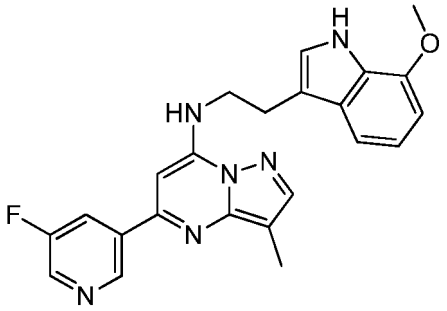
Paso 3: **2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina**



A una solución de 7-metoxi-3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-indol (300 mg, 1.31 mmol, 1 *eq*) en THF (10 mL) se le añadió $LiAlH_4$ (247.86 mg, 6.53 mmol, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C

durante 2 h en atmósfera de N_2. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.10) indicó que se detectó un nuevo punto importante. Se añadió H_2O (2 mL), seguido de NaOH 2 N (1 mL) a la mezcla. La mezcla se filtró y se concentró para producir 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (240 mg, 1.20 mmol, 91.8% de rendimiento, 95.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (br s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H).

Paso 4: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-179)**

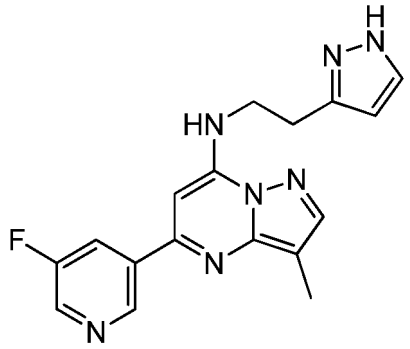


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (230 mg, 855.48 µmol, 1 *eq*), 2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etanamina (217.00 mg, 1.03 mmol, 1.2 *eq*) y DIEA (331.70 mg, 2.57 mmol, 447.03 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un

residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela DuraShell 150mm_25mm_5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 9 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (240 mg, 490.42 µmol, 57.3% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

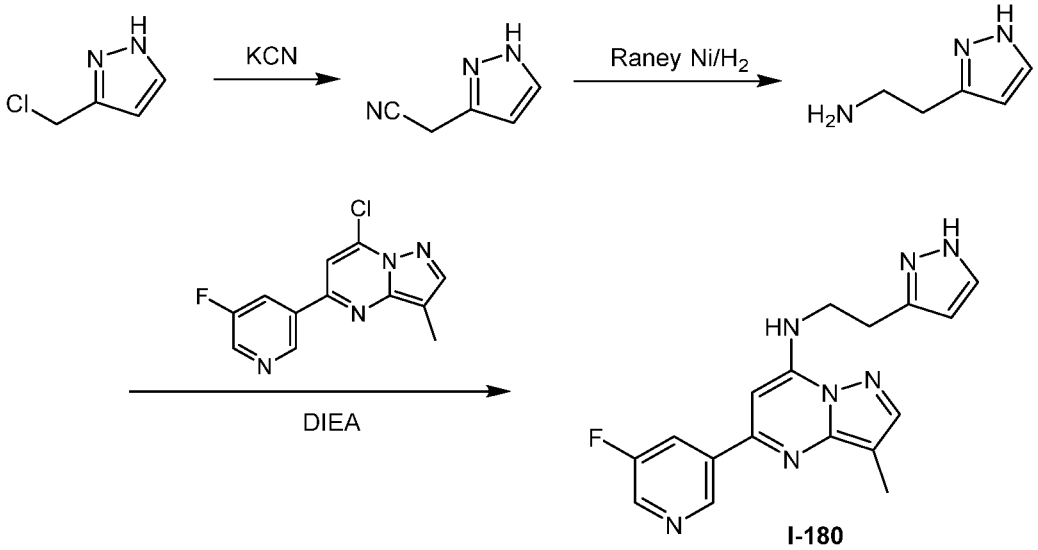
Ejemplo 148

Síntesis de I-180

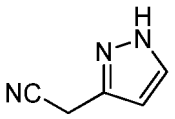


I-180

Esquema de reacción sintético:



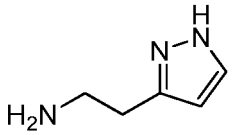
Paso 1: **2-(1*H*-pirazol-3-il)acetonitrilo**



A una solución de 3-(clorometil)-1*H*-pirazol (350 mg, 2.29 mmol, 1 *eq*, HCl) en CH_3CN (5 mL) se le añadió KCN (300 mg, 4.61 mmol, 197.37 µL, 2.01 *eq*) y H_2O (1 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4) indicó que el material de partida se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-(1*H*-pirazol-3-il)acetonitrilo (150 mg, 1.33 mmol, 58.2% de rendimiento, pureza del 95.0%) como un aceite amarillo que era usado en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.95 (s, 2H);

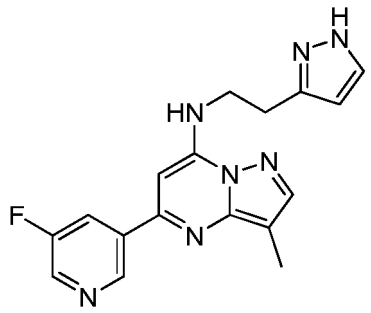
ES-LCMS: no se encontró la masa correcta.

Paso 2: **2-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina**



A una solución de 2-(1*H*-pirazol-3-il)acetonitrilo (150 mg, 1.33 mmol, 1 *eq*) en MeOH (10 mL) se le añadió Raney-Ni (600 mg, 7.00 mmol, 5.26 *eq*) en atmósfera de Ar. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 20°C durante 12 h. La TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para producir 2-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina (100 mg, 899.73 µmol, 67.6% de rendimiento, crudo) como un sólido café que se usó en el siguiente paso sin Purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.64 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H); ES-LCMS: no se encontró la masa correcta.

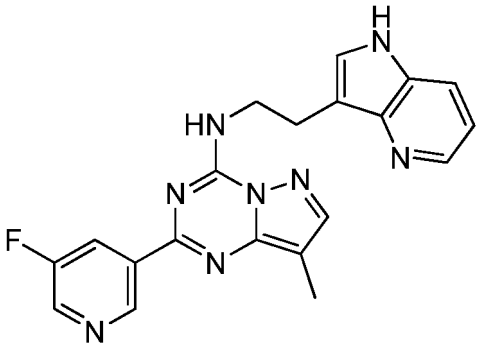
Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(1*H*-pirazol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-180)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (75 mg, 279.53 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió DIEA (180.64 mg, 1.40 mmol, 243.45 µL, 5 *eq*) y 2-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina (62.14 mg, 559.07 µmol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 15%-45 %, 9 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(1*H*-pirazol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (21.84 mg, 48.89 µmol, 17.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (td, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 338.1 $[M+H]^+$.

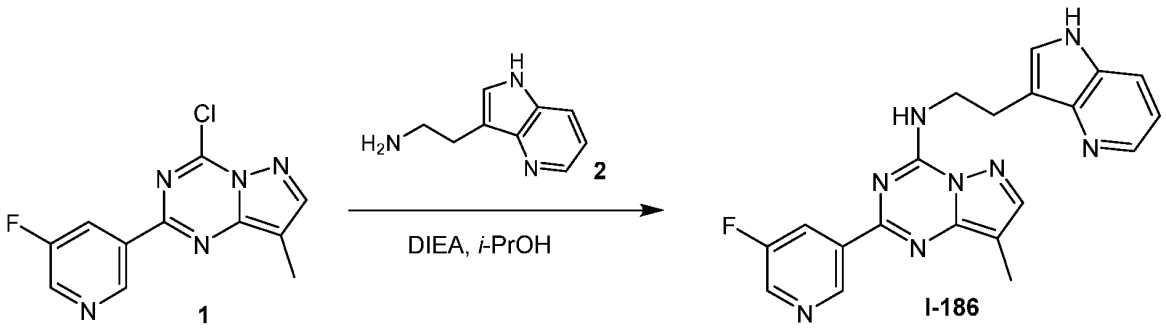
Ejemplo 149

Síntesis de I-186

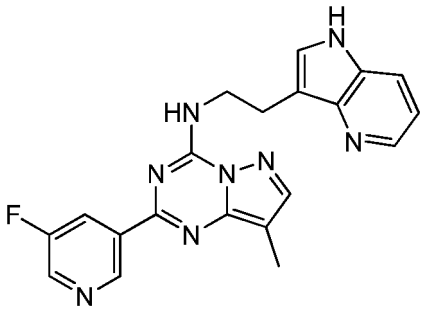


I-186

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-186)**

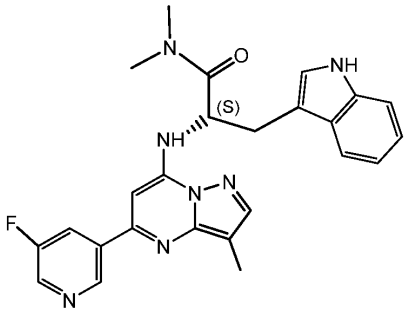


A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50 mg, 189.64 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (73.53 mg, 568.92 µmol, 99.09 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (40 mg, 248.13 µmol, 1.31 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% de HCl)-ACN]; B%: 10 %-40%, 9min). La fracción deseada se liofilizó para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-

b]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (30.06 mg, 60.39 µmol, 31.8% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.37 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 5.9, 8.2 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 389.1 $[M+H]^+$.

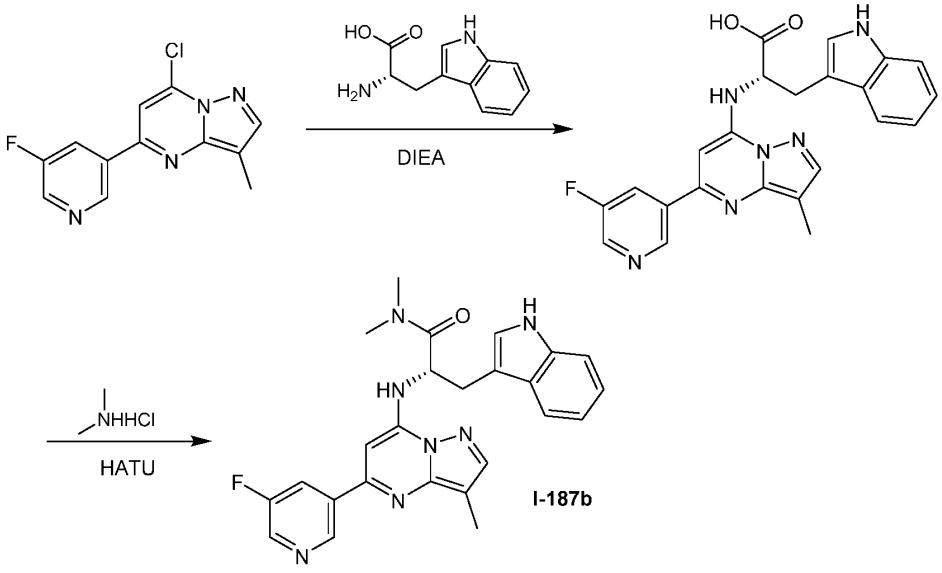
Ejemplo 150

Síntesis de I-187b

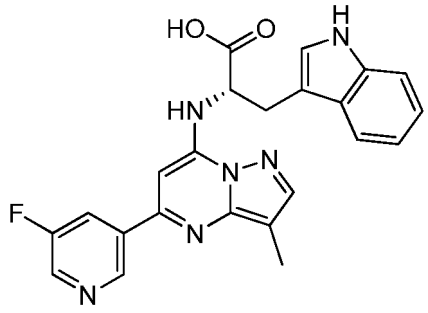


I-187b

Esquema de reacción sintético:



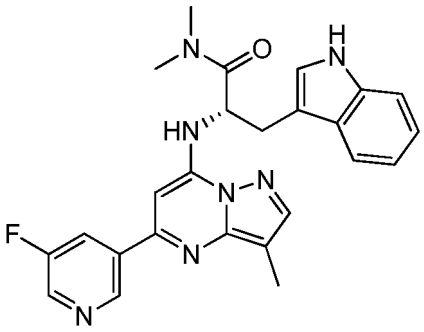
Paso 1: **ácido (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoico**



Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 380.71 µmol, 1 *eq*), ácido (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (77.75 mg, 380.71 µmol, 1 *eq*), DIEA (147.61 mg, 1.14 mmol, 198.93 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para producir ácido (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (160 mg, 371.72 µmol, 97.6% de rendimiento, 100.0% de pureza) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 431.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-*N*,*N*-**

dimetilpropanamida (I-187b)

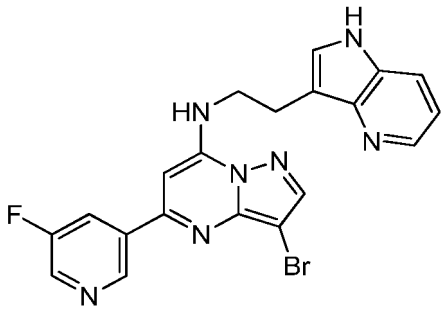


A una solución de ácido (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (80 mg, 183.26 µmol, 1 *eq*) y *N*-metilmetanina; clorhidrato (29.89 mg, 366.52 µmol, 2.0 *eq*) en DMF (20 mL) se le agregó HATU (139.36 mg, 366.52 µmol, 2.0 *eq*) y Et3N (92.72 mg, 916.30 µmol, 127.54 µL, 5.0 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60 %, 9 min), seguido de liofilización para producir (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-*N*,*N*-dimetilpropanamida (17.77 mg, 32.74 µmol, rendimiento del 17.9%, pureza del 97.7%, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 3.0, 14.6 Hz, 1H),

3.31 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 458.3 $[M+H]^+$.

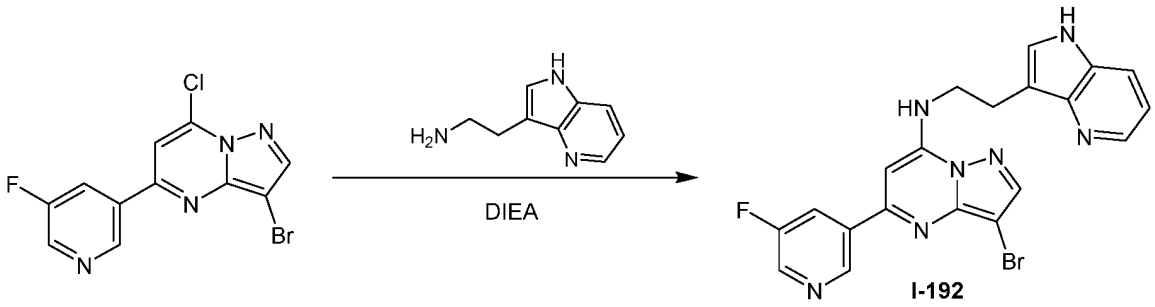
Ejemplo 151

Síntesis de I-192

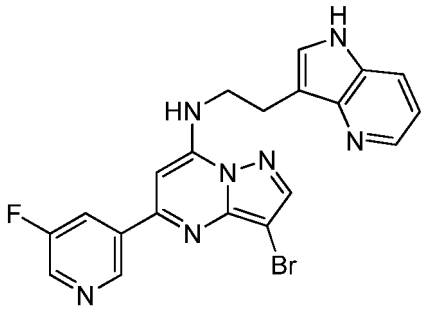


I-192

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-192)**

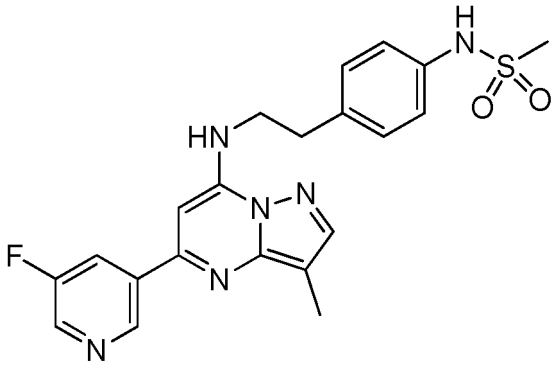


A una solución de 3-bromo-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 305.31 µmol, 1 *eq*)

en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (50 mg, 310.17 µmol, 1.02 *eq*) y DIEA (118.38 mg, 915.92 µmol, 159.54 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 9 min), seguido de liofilización para producir 3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (37.41 mg, 65.74 µmol, rendimiento del 21.5%, pureza del 98.7%, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.50-8.47 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.9, 8.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 452.0, 454.0 $[M+H]^+$.

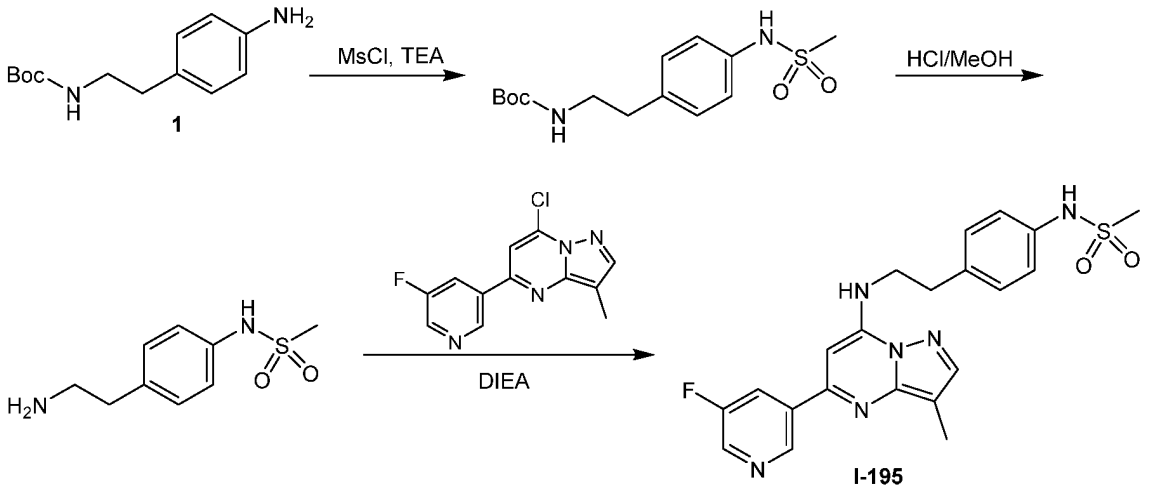
Ejemplo 152

Síntesis de I-195

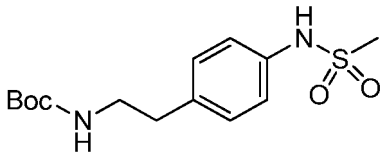


I-195

Esquema de reacción sintético:



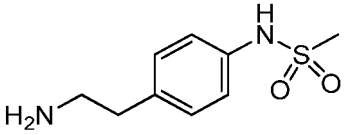
Paso 1: ***N*-[2-[4-(metansulfonamido)fenil]etil]carbamato de terc-butilo**



A una solución de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 634.76 µmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió MsCl (327.20 mg, 2.86 mmol, 221.08 µL, 4.5 *eq*) y TEA (321.16 mg, 3.17 mmol, 441.76 µL, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.37) para producir *N*-[2-[4-(metansulfonamido)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (190 mg, 186.13 µmol, 29.3% de rendimiento, 30.8%

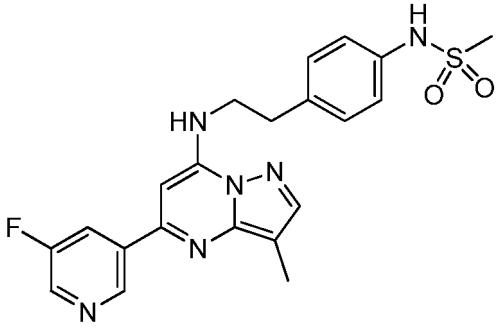
de pureza) como aceite incoloro RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25-7.11 (m, 4H), 6.45 (br s, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 337.1 [M + N*a*]$^+$.

Paso 2: ***N*-[4-(2-aminoetil)fenil]metansulfonamida**



A una solución de *N*-[2-[4-(metansulfonamido)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (190 mg, 186.13 µmol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (212.23 mg, 1.86 mmol, 137.81 µL, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 20 min. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.06) mostró que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]metansulfonamida bruta (61 mg, cruda, TFA) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

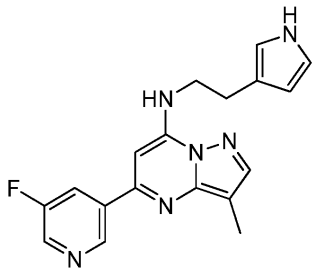
Paso 3: ***N*-[4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenil]metansulfonamida (I-195)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (48.80 mg, 185.80 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (120.07 mg, 929.01 µmol, 161.81 µL, 5 *eq*) y *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]metansulfonamida (61 mg, 185.80 µmol, 1 *eq*, TFA). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 9 min), seguido de liofilización para producir *N*-[4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenil]metansulfonamida (50.35 mg, 95.81 µmol, 51.5% de rendimiento, 97.7% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 441.0 $[M+H]^+$.

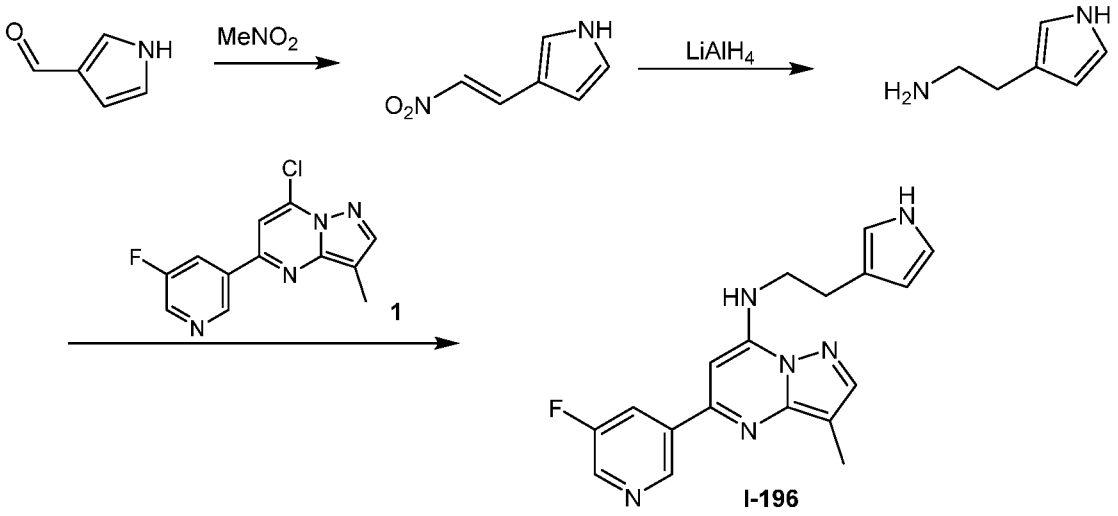
Ejemplo 153

Síntesis de I-196

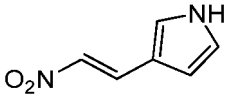


I-196

Esquema de reacción sintético:



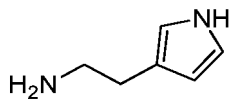
Paso 1: **3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-pirrol**



A una solución de 1*H*-pirrol-3-carbaldehído (1 g, 10.52 mmol, 1 *eq*) en CH_3NO_2 (10 mL) y THF (10 mL) se le añadió NH_4OAc (891.60 mg, 11.57 mmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La TLC (TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) indicó que no quedaba material de partida y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para producir el producto 3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-pirrol (1.2 g, 7.82 mmol, 74.4% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (br s, 1H), 8.03 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.22

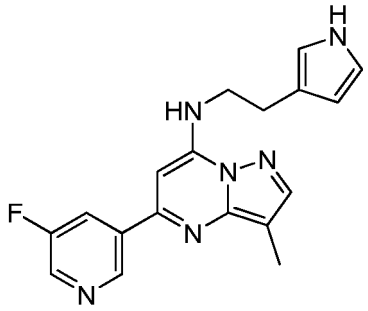
(td, *J* = 1.6, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H).

Paso 2: **2-(1*H*-pirrol-3-il)etanamina**



A una solución de 3-[(*E*)-2-nitrovinil]-1*H*-pirrol (300 mg, 1.95 mmol, 1 *eq*) en THF (20 mL) se le añadió $LiAlH_4$ (370.96 mg, 9.77 mmol, 5.0 *eq*) bajo hielo -piscina. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. TLC (TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.56) indicó que no quedaba material de partida y se detectó un nuevo punto importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (1.5 mL), NaOH 1 N (1.5 mL) y H_2O (1.5 mL) en baños de hielo, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto crudo, 2-(1*H*-pirrol-3-il)etanamina (180 mg, 1.63 mmol, 83.6% de rendimiento, pureza bruta) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (br s, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.14-6.08 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(1*H*-pirrol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-196)**

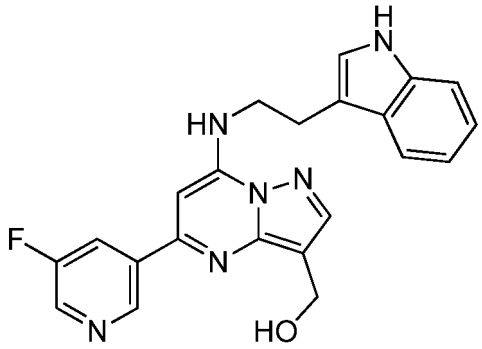


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*) y 2-(1*H*-pirrol-3-il)etanamina (41.94 mg, 380.71 µmol, 2.0 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (73.81 mg, 571.06 µmol, 99.47 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60 %, 9 min;) para producir el residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(1*H*-pirrol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (15.72 mg, 46.73 µmol, 24.6% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.27 (s,

1H), 6.19 (br s, 1H), 3.69 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 337.2 $[M+H]^+$.

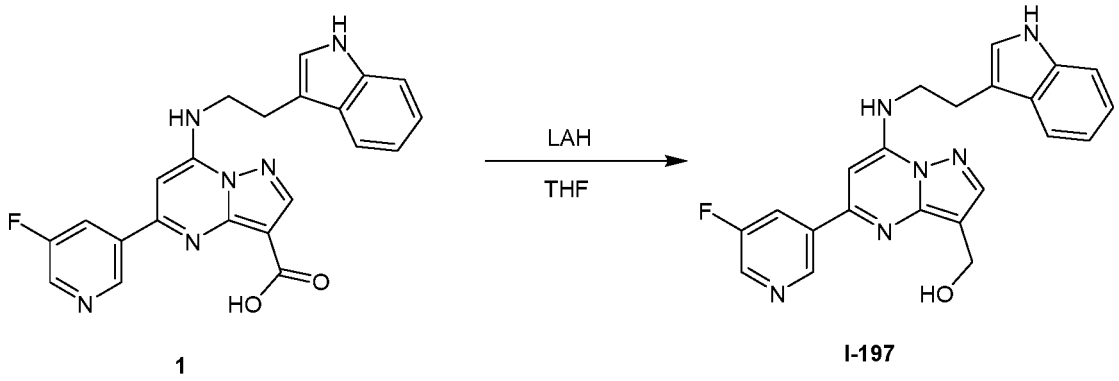
Ejemplo 154

Síntesis de I-197



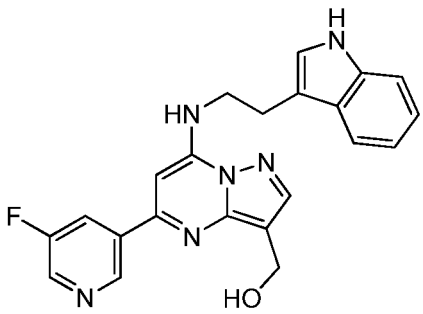
I-197

Esquema de reacción sintético:



1 **I-197**

Paso 1: **[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]metanol (I-197)**

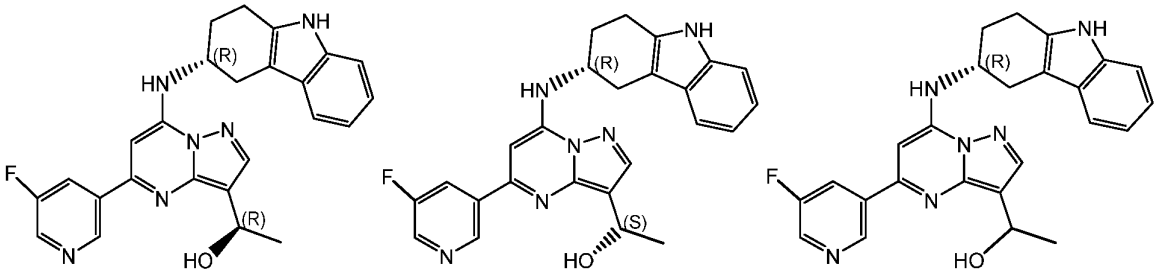


A una solución de ácido 5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-

(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (50 mg, 110.71 µmol, 1 *eq*) en THF (8 mL) se le añadió LAH (50 mg, 1.32 mmoles, 11.90 *eq*) a 0°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con THF (40 mL), se inactivó mediante la adición de agua (0.5 mL), NaOH al 10% (0.5 mL) y agua (1.5 mL) en secuencia a 0°C. Después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xbridge 150*30 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 25%-55%, 8 min), seguido de liofilización para producir [5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]metanol (6 mg, 14.91 µmol, 13.5% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.71- 7.66 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 403.2 $[M+H]^+$.

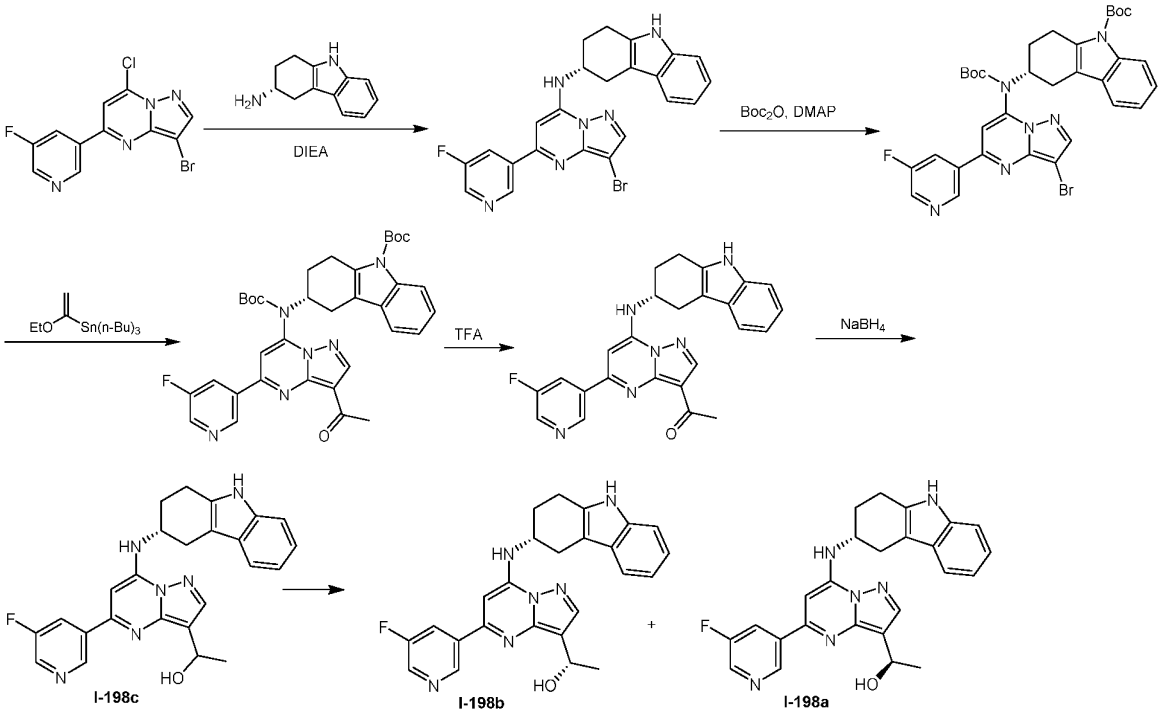
Ejemplo 155

Síntesis de I-198a, I-198b e I-198c

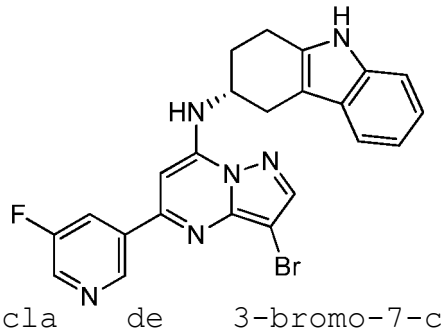


I-198a **I-198b** **I-198c**

Esquema de reacción sintético:



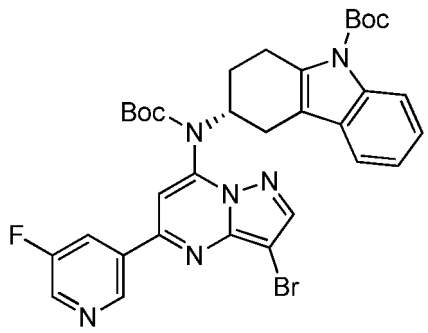
Paso 1: **(3*R*)-*N*-[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



Una mezcla de 3-bromo-7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (440 mg, 1.34 mmol, 1 *eq*), (3R)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (274.54 mg, 1.47 mmol, 1.1 *eq*) y DIEA (519.56 mg, 4.02 mmol, 700.21 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para producir el residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.25) para producir (3*R*)-*N*-[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (520 mg, 1.06 mmol, 79.2% de rendimiento, 97.4% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.76 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.46 (td, *J* = 2.2, 10.4 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02-6.86 (m, 2H), 4.49 (td, *J* = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 477.1, 479.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-3-[[3-bromo-5-(5-fluoro-3-**

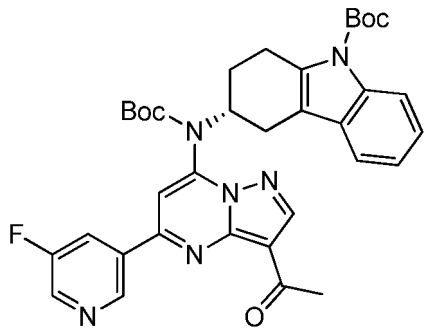
piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de (3*R*)-*N*-[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (500 mg, 1.02 mmol, 1 *eq*), Boc_2O (556.67 mg, 2.55 mmol, 585.97 µL, 2.5 *eq*) y DMAP (373.93 mg, 3.06 mmol, 3 *eq*) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7) para producir (3*R*)-3-[[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 664.15 µmol, 65.1% de rendimiento, 75.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.34 (s, 9H);

ES-LCMS *m/z* 677.2, 679.2 $[M+H]^+$.

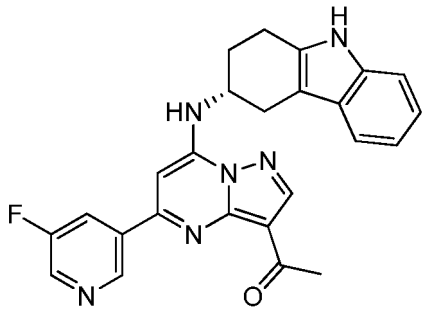
Paso 3: **(3*R*)-3-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



(3*R*)-3-[[3-Bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 608.80 µmol, 1 *eq*), tributil(1-etoxivinil)estanano (1.02 g, 2.82 mmol, 953.27 µL, 4.64 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (89.09 mg, 121.76 µmol, 0.2 *eq*) en tolueno (8 mL) se recogieron en un tubo de microondas y luego se purgaron con N_2 durante 1 minuto. El tubo sellado se calentó a 120°C durante 5 h en microondas (1 bar). A la mezcla se le añadió KF acuoso (10 mL, 1 g/10 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para producir (3*R*)-3-[[3-acetil-5-

(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-tert-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 524.83 µmol, 91.0% de rendimiento, 98.9% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 641.4 $[M+H]^+$.

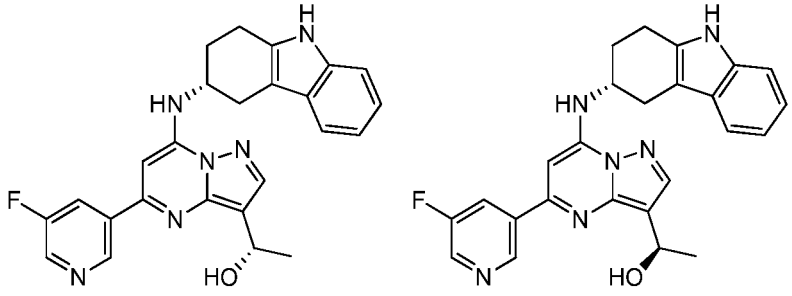
Paso 4: **1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona**



A una solución de (3*R*)-3-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 524.83 µmol, 1 *eq*) en DCM (8 mL) se le añadió TFA (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 51.47 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua (10 mL), se basificó

con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se extrajo con DCM (30 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (250 mg, 515.36 µmol, 98.2% de rendimiento, 90.8% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (td, *J* = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.38 (dd, *J* = 4.9, 15.0 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

Paso 5: **(1*R*)-1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanol (I-198a) y (1*S*)-1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanol (I-198b)**



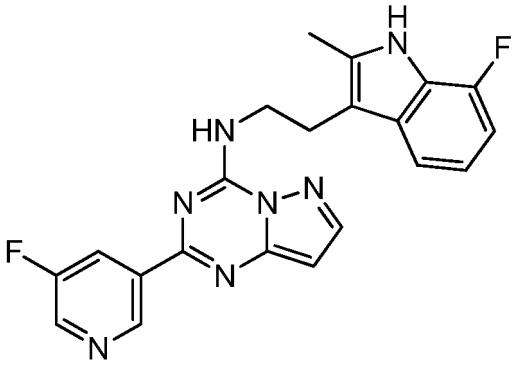
A una solución de 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-

[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (100 mg, 206.14 µmol, 1 *eq*) en MeOH (2.5 mL) y EtOH (2.5 mL) se le añadió $NaBH_4$ (31.19 mg, 824.57 µmol, 4 *eq*) en pociones a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 0.5 h. Se añadió H_2O (10 mL) para interrumpir la reacción y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco al 0.05% v/v)-ACN]; B %: 55%-70%, 8 min), seguido de liofilización para producir un enantiómero (12.50 mg, 28.25 µmol, 13.7% de rendimiento, 100.0% de pureza) (SFC: Rt = 6.742, ee = 100%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (td, *J* = 2.2, 10.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$; y el otro enantiómero (18.17 mg, 40.22 µmol, rendimiento del 19.5%, pureza del 97.9%) (SFC: Rt = 5.398, ee = 82.9%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.32

(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.13- 2.98 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$.

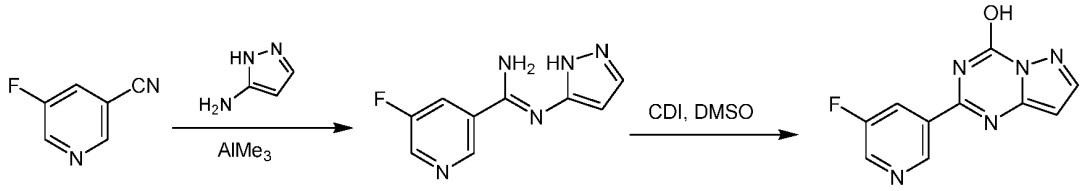
Ejemplo 156

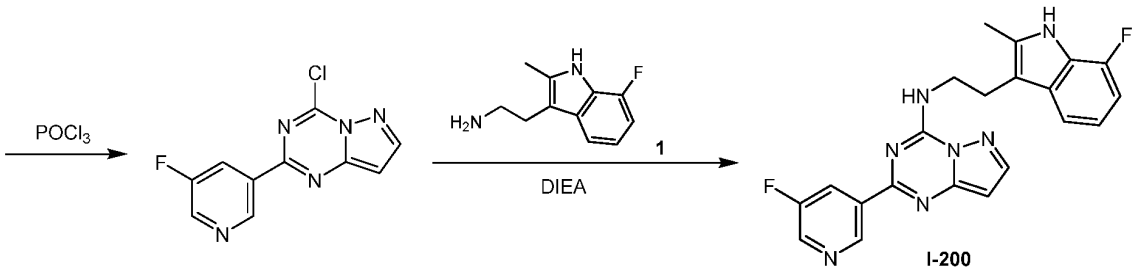
Síntesis de I-200



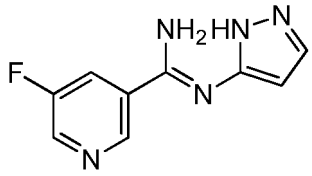
I-200

Esquema de reacción sintético:



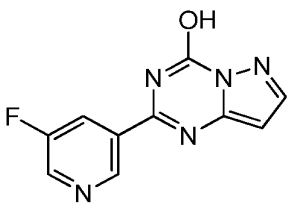


Paso 1: **5-fluoro-*N*'-(1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina**



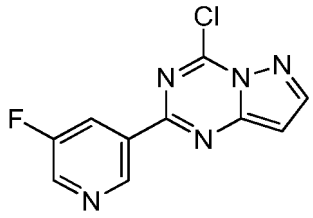
Una mezcla de 5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (1 g, 7.78 mmol, 1 *eq*) y 1*H*-pirazol-5-amina (775.80 mg, 9.34 mmol, 1.2 *eq*) en xileno (15 mL) se agitó a 70°C durante 30 minutos, luego se le añadió $AlMe_3$ (2 M, 7.78 mL, 2 *eq*) (2 M en tolueno, 19.45 mL, 1 *eq*) en una porción a 70°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 100/1 a 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3) para producir 5-fluoro-*N*'-(1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina (700 mg, 2.73 mmol, 35.1% de rendimiento, 80.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 206.3 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol**



Una mezcla de 5-fluoro-*N*'-(1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina (600 mg, 2.34 mmol, 1 *eq*), CDI (758.62 mg, 4.68 mmol, 2 *eq*) y DMAP (142.89 mg, 1.17 mmol, 0.5 *eq*) en DMSO (10 mL) se agitó a 130°C durante 12 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 15%-43%, 9 min), seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (150 mg, 627.42 µmol, 26.8% de rendimiento, 96.7% de pureza) como un amarillo sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55-8.36 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 232.1 $[M+H]^+$.

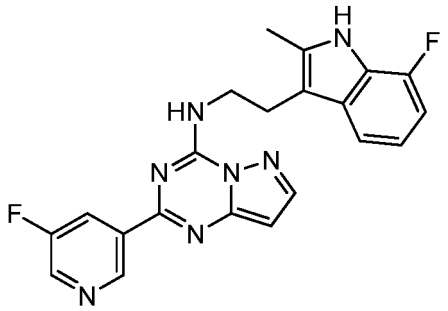
Paso 3: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



Una mezcla de 2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (150 mg, 627.42 µmol, 1 *eq*) y *N*,*N*-dimetilanilina (304.12 mg, 2.51 mmol, 318.12 µL, 4 *eq*) en $POCl_3$ (59.33 g, 386.94 mmol, 35.96 mL, 616.72 *eq*) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 110°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se diluyó con agua con hielo, luego se le añadió $NaHCO_3$ saturado a la solución

anterior hasta pH = 8, se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAC = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5) para producir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50 mg, 172.65 µmol, 27.5% de rendimiento, 86.2% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.50-8.42 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H); ES-LCMS *m/z* 250.0, 252.1 $[M+H]^+$.

Paso 4: ***N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-200)**

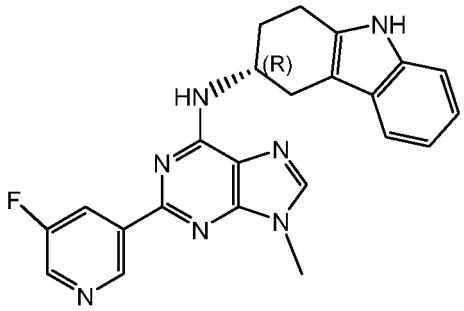


Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (50 mg, 172.65 µmol, 1 *eq*), 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (57.03 mg, 224.45 µmol, 1.3 *eq*, HCl) y DIEA (111.57 mg, 863.27 µmol, 150.37 µL, 5 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 12

h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85 %, 9 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (19.54 mg, 40.85 µmol, 23.7% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (dt, *J* = 4.6, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.8, 11.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 406.1 $[M+H]^+$.

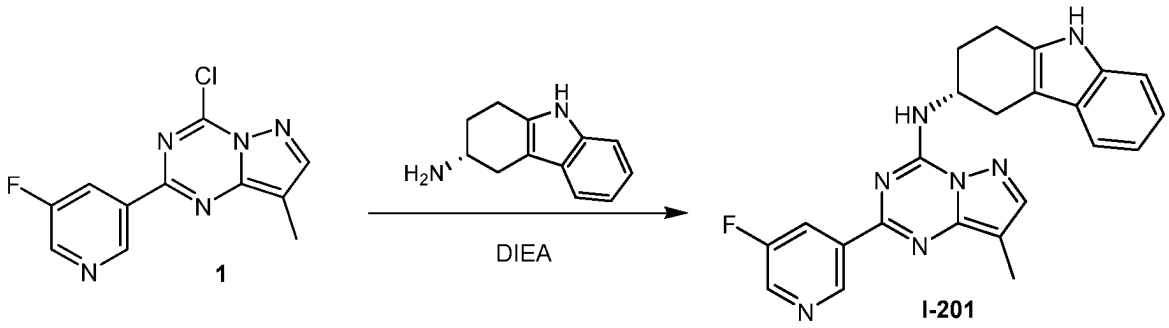
Ejemplo 157

Síntesis de I-201

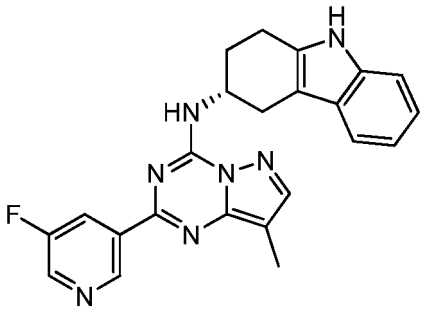


I-201

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-201)**

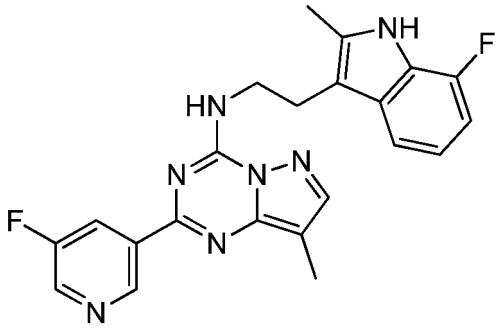


Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (11 mg, 24.27 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (5.43 mg, 29.13 µmol, 1.2 *eq*) y DIEA (15.69 mg, 121.37 µmol, 21.14 µL, 5 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 60%-90 %, 9 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina

(4.32 mg, 8.72 µmol, rendimiento del 35.9%, pureza del 98.2%, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.12-2.84 (m, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 414.2 $[M+H]^+$.

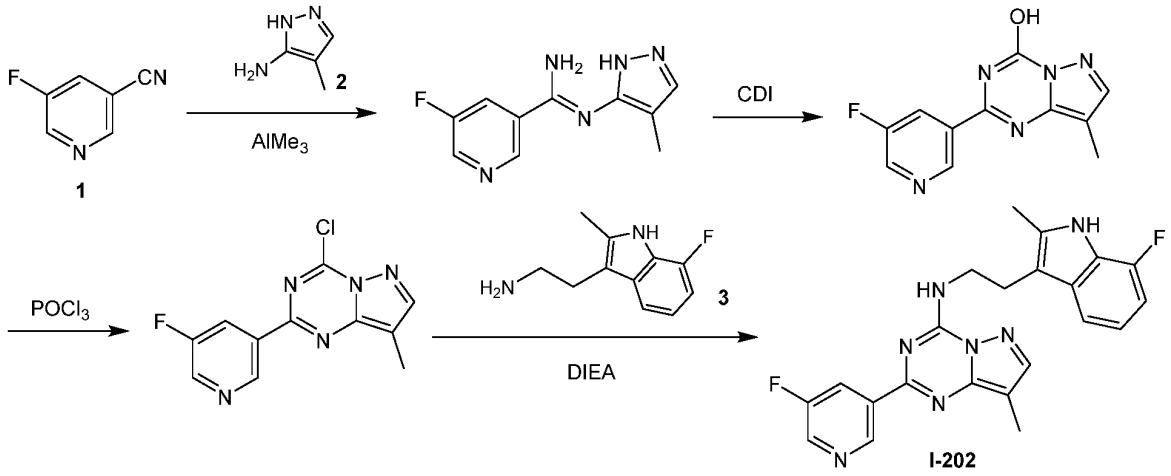
Ejemplo 158

Síntesis de I-202

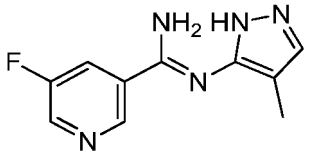


I-202

Esquema de reacción sintético:

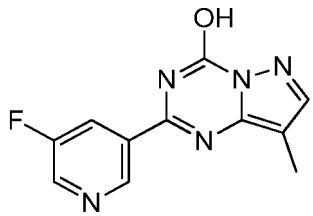


Paso 1: **5-fluoro-*N*'-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina**



Una mezcla de 5-fluoropiridin-3-carbonitrilo (1 g, 6.55 mmol, 1 *eq*) y 4-metil-1*H*-pirazol-5-amina (707.02 mg, 6.55 mmol, 1 *eq*) en xileno (10 mL) se agitó a 70°C durante 0.5 h. Luego se le añadió $AlMe_3$ (2 M, 3.93 mL, 1.2 *eq*) a la mezcla en una porción a 100°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se inactivó con MeOH (30 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de DCM/MeOH = 1/0 a 5/1, TLC: DCM/MeOH = 5/1, R_f = 0.40) para producir un producto de 5-fluoro-*N*'-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina (1.09 g, 3.86 mmol, 58.9% de rendimiento, 77.7% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 220.2 $[M+H]^+$.

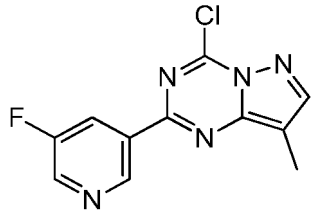
Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol**



Una mezcla de 5-fluoro-*N*'-(4-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-carboxamidina (600 mg, 2.46 mmol, 1 *eq*), CDI

(799.20 mg, 4.93 mmol, 2 *eq*) y DMAP (301.07 mg, 2.46 mmol, 1 *eq*) en DMSO (15 mL) se agitó bajo atmósfera de N_2 a 130°C durante 12 h. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 14%-44%, 9 min), seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (120 mg, 412.82 µmol, 16.8% de rendimiento, 96.9% pureza, HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 246.1 $[M+H]^+$.

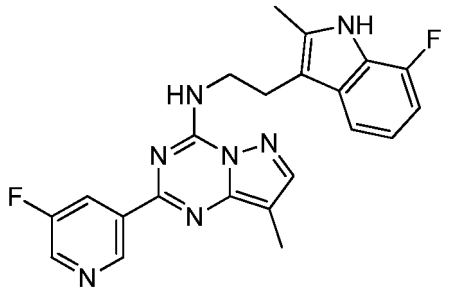
Paso 3: **4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



Una mezcla de 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ol (150 mg, 422.79 µmol, 1 *eq*, 2HCl), *N*,*N*-dimetilanilina (69.12 mg, 570.36,mol, 72.30 µL, 1.35 *eq*) y $POCl_3$ (11.40 g, 74.38 mmol, 6.91 mL, 175.91 *eq*) se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada a baja presión. Al residuo se le añadió agua con hielo (50 mL). La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un

residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.40) para producir 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (100 mg, 379.28 µmol, 89.7% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 264.0, 266.0 $[M+H]^+$.

Paso 4: **N-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-202)**

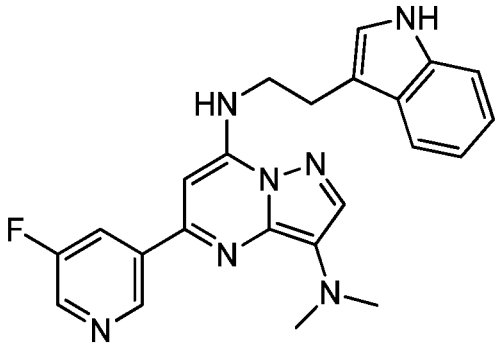


Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (20 mg, 75.86 µmol, 1 *eq*), 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (21.20 mg, 83.44 µmol, 1.1 *eq*, HCl) y DIEA (49.02 mg, 379.28 µmol, 66.06 µL, 5 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se agitó a 90°C durante 10 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 9 min) para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-

a][1,3,5]triazin-4-amina (4.66 mg, 9.21 µmol, 12.1% de rendimiento, 97.3% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 420.2 $[M+H]^+$.

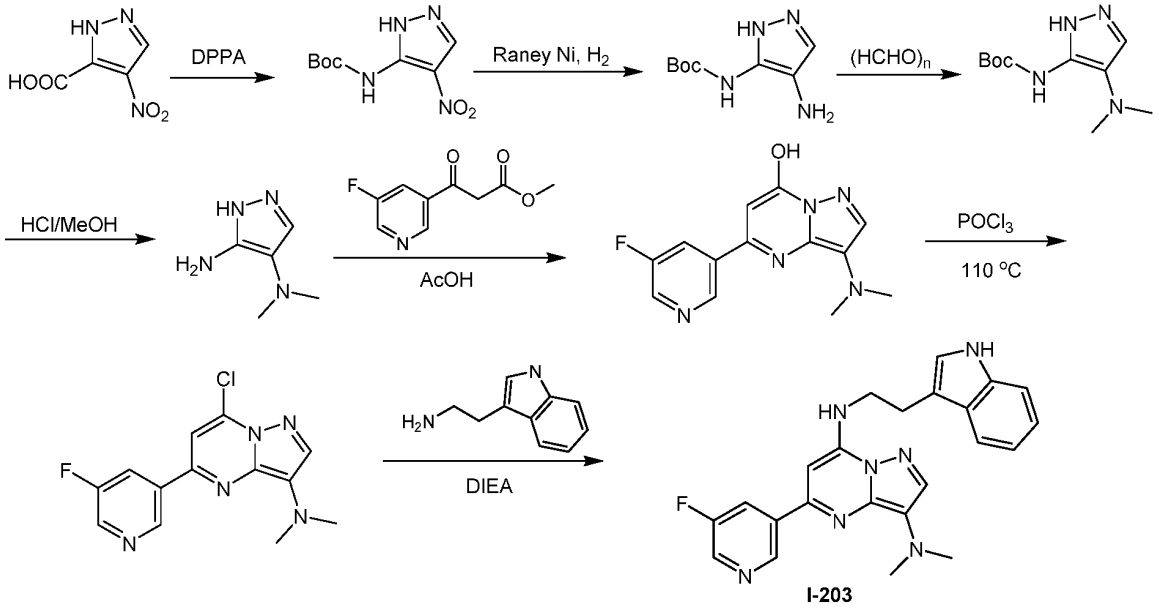
Ejemplo 159

Síntesis de I-203

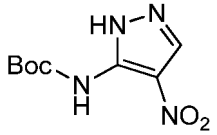


I-203

Esquema de reacción sintético:



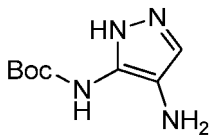
Paso 1: ***N*-(4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo**



A una solución de ácido 4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (14 g, 89.12 mmol, 1 *eq*) en tolueno (280 mL) se le añadió TEA (22.55 g, 222.81 mmol, 31.01 mL, 2.5 *eq*) y DPPA (26.98 g, 98.04 mmol, 21.24 mL, 1.1 *eq*) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1.5 h. Se añadió *t*-BuOH (66.06 g, 891.24 mmol, 85.24 mL, 10 *eq*.) a la solución anterior, la mezcla se agitó a 130°C durante 12 h bajo N_2. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.49) mostró que el material de partida se consumió por completo y se formó una mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (100 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.49) para producir *N*-(4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo (6.0 g, 21.03 mmol, 23.6% de rendimiento, 80% de pureza) como Un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.80-13.47 (m, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.58-7.94 (m, 1H), 1.44 (br s, 9H).

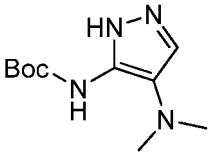
Paso 2: ***N*-(4-amino-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de**

terc-butilo



Una mezcla de *N*-(4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo (5 g, 17.53 mmol, 1 *eq*), Raney-Ni (5 g, en agua) y $NH_3 \cdot H_2O$ (2.19 g, 17.53 mmol, 2.41 mL, 28%, 1 *eq*) en MeOH (100 mL) se desgasificó y purgó con H_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó a 20°C durante 2 h bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un producto bruto de carbamato de *N*-(4-amino-1*H*-pirazol-5-il)terc-butilo (3.47 g, 16.44 mmol, 93.7% de rendimiento, 93.9 % de pureza) como un sólido púrpura que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.65 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.50 (br s, 2H), 1.50-1.36 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 143.1 $[M-t-Bu + H]^+$.

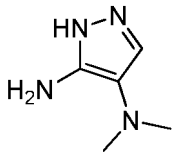
Paso 3: ***N*-[4-(dimetilamino)-1*H*-pirazol-5-il]carbamato de terc-butilo**



A una solución de *N*-(4-amino-1*H*-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo (1.5 g, 7.11 mmol, 1 *eq*) en MeOH (30 mL) se le añadió HCHO (938.76 mg, 31.26 mmol, 4.4 *eq*) y $NaBH_3CN$ (4.47 g, 71.06 mmol, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida para producir un residuo que se inactivó mediante la adición de agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20) para producir *N*-[4-(dimetilamino)-1*H*-pirazol-5-il]carbamato de terc-butilo (1.2 g, 3.87 mmol, 54.4% de rendimiento, pureza del 73.0%) como aceite rojo café. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.29 (s, 1H), 2.64 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

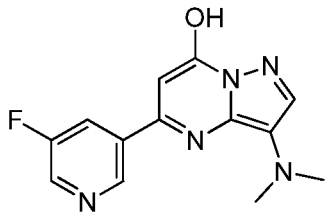
Paso 4: ***N*4,*N*4-dimetil-1*H*-pirazol-4,5-diamina**



Una mezcla de *N*-[4-(dimetilamino)-1*H*-pirazol-5-il]carbamato de terc-butilo (1.2 g, 3.87 mmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (4 M, 15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó a 15°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un producto bruto de *N*4,*N*4-dimetil-1*H*-pirazol-4,5-diamina (629 mg, crudo, HCl) como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 3.32 (s, 6H).

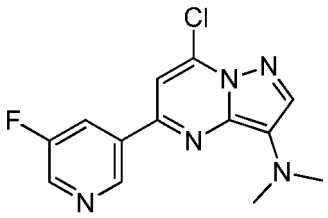
Paso 5: **3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-**

piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol



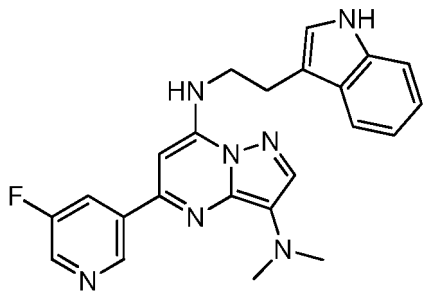
*N*4,*N*4-Dimetil-1*H*-pirazol-4,5-diamina (300 mg, 1.57 mmol, 1 *eq*, HCl) se disolvió en MeOH (10 mL), luego se ajustó el pH a 9-10 por NaOH 2N ac. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo. El residuo y (*Z*)-3-(5-fluoro-3-piridil)-3-hidroxi-prop-2-enoato de metilo (332.44 mg, 1.57 mmol, 1 *eq*) en AcOH (15 mL) se agitaron a 120°C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un producto bruto de 3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (616 mg, crudo, 2HOAC) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.72-2.52 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 274.2 $[M+H]^+$.

Paso 6: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina**



Una solución de 3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (616 mg, 1.57 mmol, 1 *eq*, 2HOAC) en $POCl_3$ (16.50 g, 10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó a 110°C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se inactivó mediante la adición de agua con hielo (100 mL) a 0°C, se ajustó el pH a 9-10 mediante $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.21) para producir 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (190 mg, 651.33 µmol, 41.5% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido rojo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.10 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 292.2, 294.2 $[M+H]^+$.

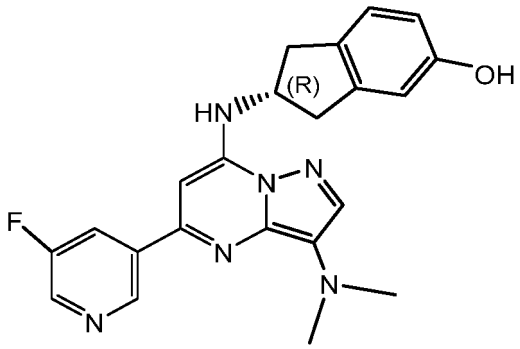
Paso 7: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina (I-203)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (40 mg, 137.12 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadieron DIEA (53.17 mg, 411.37 µmol, 71.65 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (28.56 mg, 178.26 µmol, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 25%- 55%, 9 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina (27.03 mg, 55.35 µmol, 40.3% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 416.1 $[M+H]^+$.

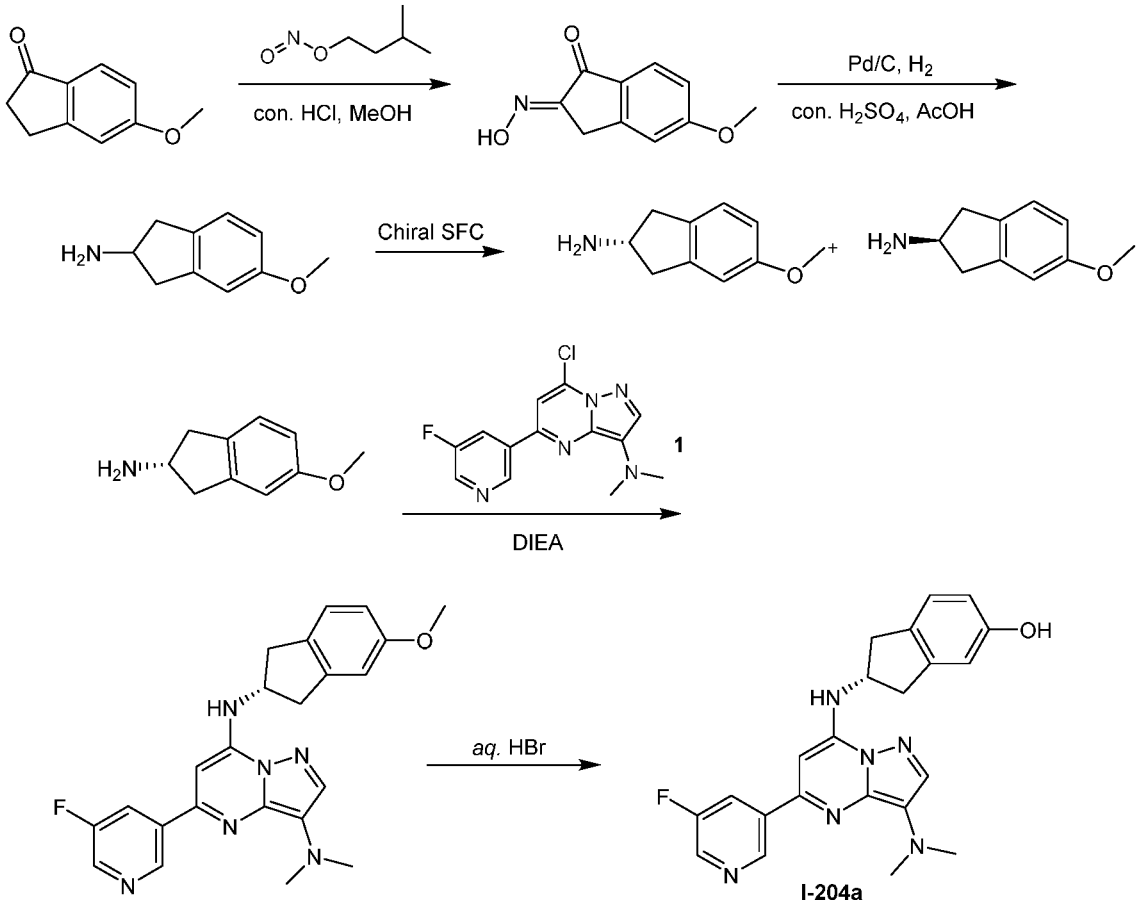
Ejemplo 160

Síntesis de I-204a

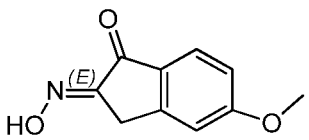


I-204a

Esquema de reacción sintético:

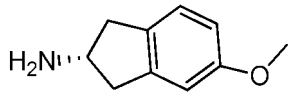


Paso 1: **(2*E*)-2-hidroxiimino-5-metoxi-indan-1-ona**



A una solución de 5-metoxiindan-1-ona (5 g, 30.83 mmol, 1 *eq*) en MeOH (500 mL) se calentó a 45°C, se añadieron nitrito de isopentilo (5.42 g, 46.24 mmol, 6.23 mL, 1.5 *eq*) y HCl conc. (12 M, 5.14 mL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un residuo y se le añadió MeOH (30 mL). La suspensión se filtró, se secó al vacío para producir (2*E*)-2-hidroxiimino-5-metoxi-indan-1-ona (5.0 g, 22.75 mmol, 73.8% de rendimiento, 87.0% de pureza) como un sólido café que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.71 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$.

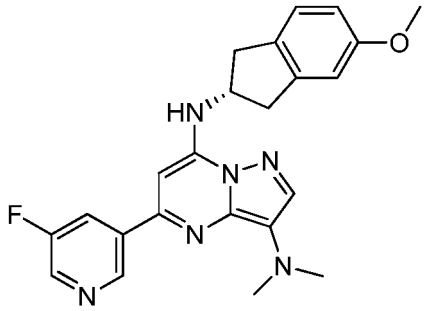
Paso 2: **(2*R*)-5-metoxiindan-2-amina**



A una solución de (2*E*)-2-hidroxiimino-5-metoxi-indan-1-ona (5 g, 22.75 mmol, 1 *eq*) en AcOH (250 mL) y H_2SO_4 conc. (3.5 mL) se le añadió Pd/C (1 g, 10%). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h bajo H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi). La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se vertió en agua con hielo (200

mL), se ajustó el pH a 10-11 con NaOH 2 N, se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un producto bruto de 5-metoxiindan-2-amina (2.0 g, 11.48 mmol, 50.4% de rendimiento, 93.7% de pureza) como un sólido café. La 5-metoxiindan-2-amina (1 g, 5.74 mmol) se separó por SFC quiral (columna: AD-3_EtOH (DEA), AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 55%-55%, min) tres veces para producir (2*R*)-5-metoxiindan-2-amina (220 mg, 1.35 mmol, 23.4% de rendimiento, 100% de pureza) (Rt = 3.581 min, ee = 100%, $[\alpha]^{22}_D$ = 24.733 (13.5 mg/10 mL, $CHCl_3$)) como aceite café. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dt, *J* = 6.7, 14.6 Hz, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$. Y (2*S*)-5-metoxiindan-2-amina (350 mg, 2.14 mmol, 37.3% de rendimiento, 100% de pureza) (Rt = 3.762 min, ee = 100%, $[\alpha]^{22}_D$ = -16.666 (10.3 mg/10 mL, $CHCl_3$)) como aceite café. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dt, *J* = 6.8, 14.7 Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$.

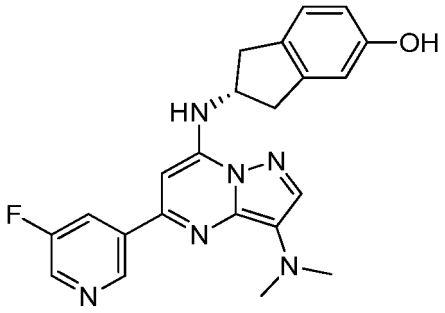
Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (50 mg, 171.40 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (66.46 mg, 514.21 µmol, 89.56 µL, 3 *eq*) y (2*R*)-5-metoxiindan-2-amina (36.37 mg, 222.82 µmol, 1.3 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[(2R)-5-metoxiindan-2-il]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina cruda (71 mg, 123.18 µmol, 71.9% de rendimiento, 72.6% de pureza) como un aceite rojo café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.93 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(2*R*)-2-[[3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-**

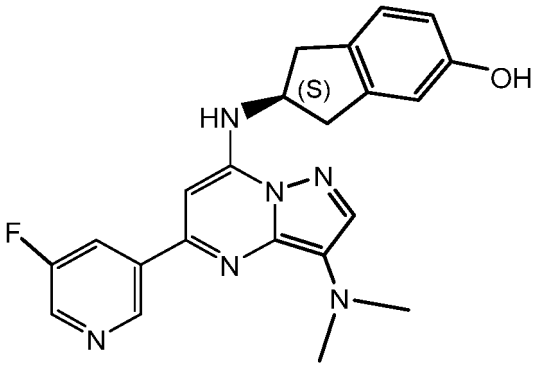
piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-204a)



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina (71 mg, 123.18 µmol, 1 *eq*) en HBr ac. (5 mL, 60%) se agitó a 120°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 23%-53 %, 8min) seguido de liofilización para producir (2*R*)-2-[[3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (33.84 mg, 67.84 µmol, 55.1% de rendimiento, 95.7% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.68 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

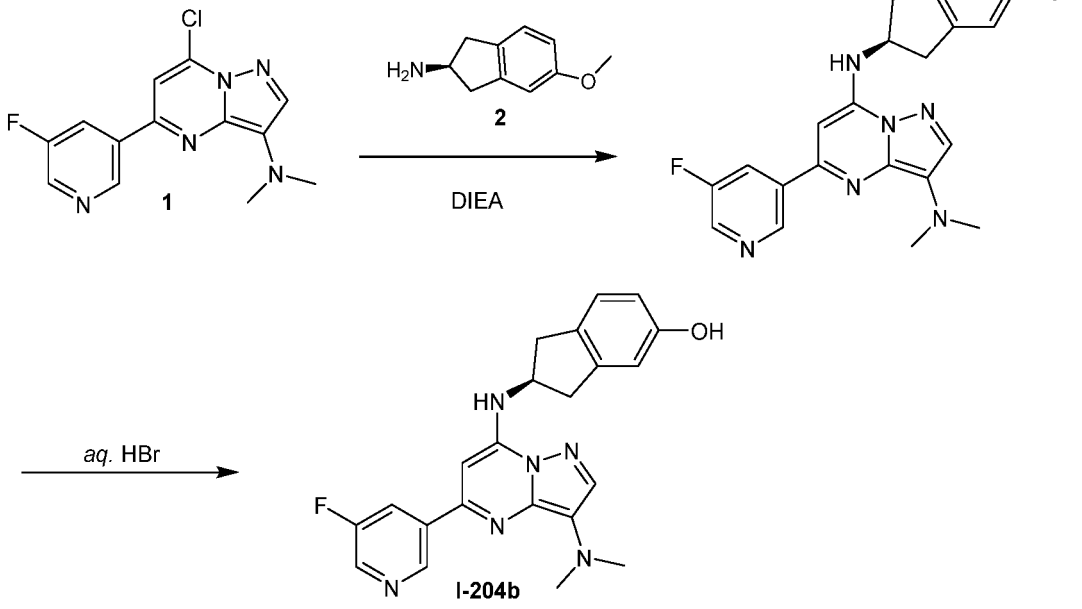
Ejemplo 161

Síntesis de I-204b

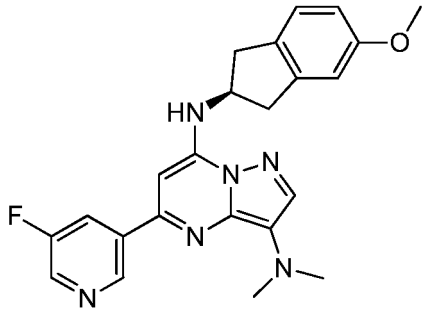


I-204b

Esquema de reacción sintético:



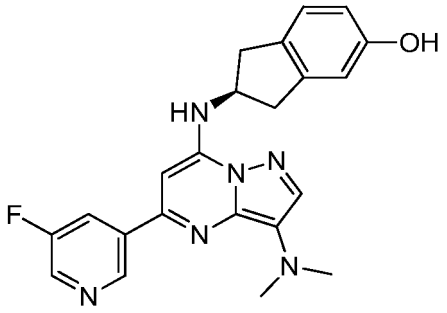
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*,*N*-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina (50 mg, 171.40 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadieron DIEA (66.46 mg, 514.20 µmol, 89.56 µL, 3 *eq*) y (2*S*)-5-metoxiindan-2-amina (27.98 mg, 171.40 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina cruda (71 mg, 128.27 µmol, 74.8% de rendimiento, 75.6% de pureza) como un aceite rojo café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12-9.05 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (td, *J* = 2.2, 9.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.50 (ddd, *J* = 7.0, 12.6, 15.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2*S*)-2-[[3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-**

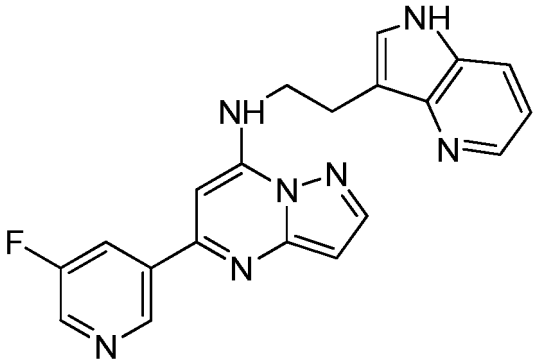
piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-204b)



Una solución de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*7-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]-*N*3,*N*3-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3,7-diamina (71 mg, 128.27 µmol, 1 *eq*) en HBr ac. (5 mL, 60%) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50 %, 8 min), seguido de liofilización para producir (2*S*)-2-[[3-(dimetilamino)-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (32.5 mg, 77.95 µmol, 60.7% de rendimiento, 97.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.64 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

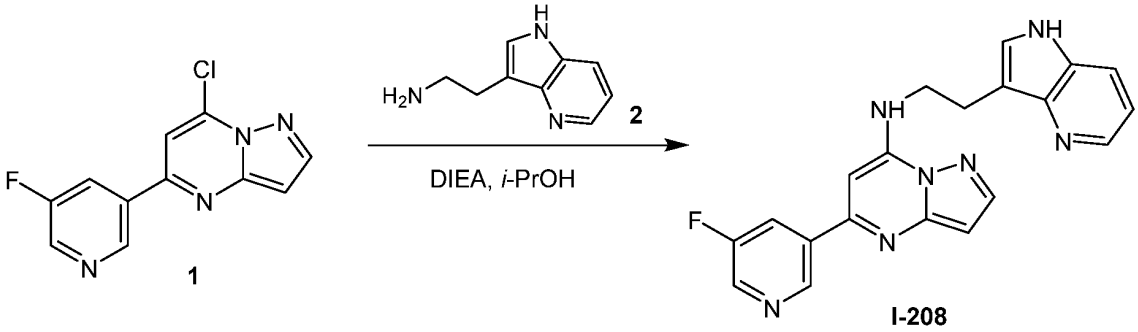
Ejemplo 162

Síntesis de I-208

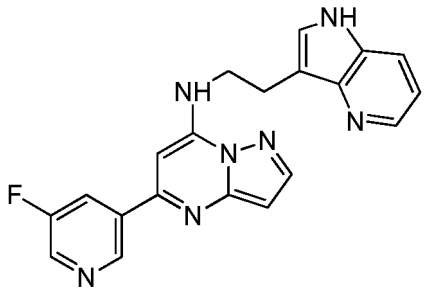


I-208

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-208)**

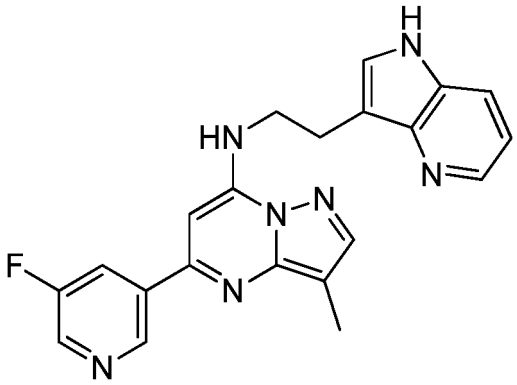


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 225.62 µmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (43.65 mg, 270.75

µmol, 1.2 *eq*), DIEA (87.48 mg, 676.87 µmol, 117.90 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 5%-35%, 9 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (37.11 mg, 75.38 µmol, 33.4% de rendimiento, 98.7% de pureza, 3 HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 374.2 $[M+H]^+$.

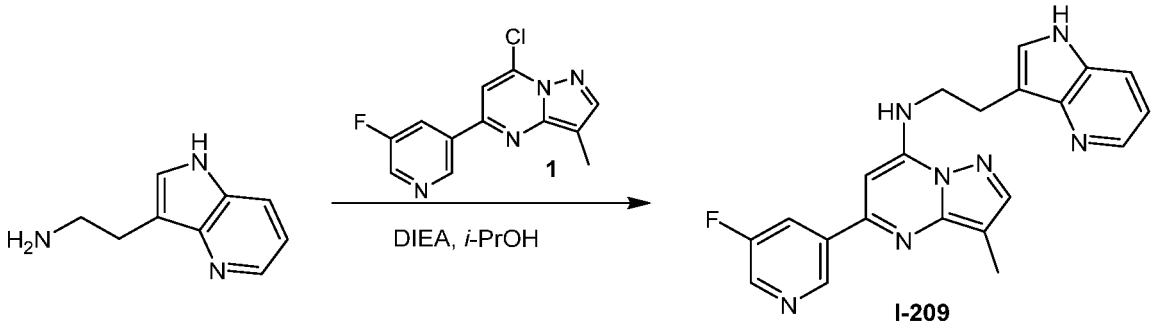
Ejemplo 163

Síntesis de I-209

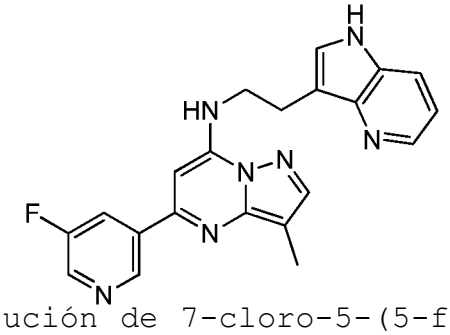


I-209

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-209)**

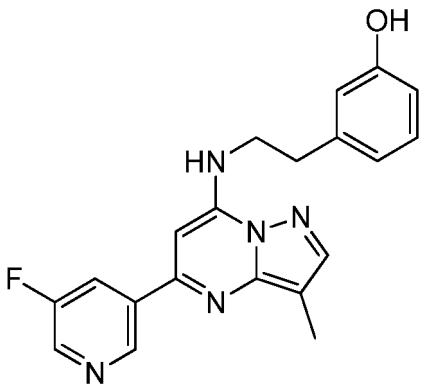


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 228.42 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (88.56 mg, 685.27 µmol, 119.36 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etanamina (45 mg, 279.15 µmol, 1.22 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición de HCl; columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 15 %-45%, 9 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-[2-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (28.89 mg, 56.64

µmol, 24.8% de rendimiento, 97.4% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.57-8.50 (m, 2H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$.

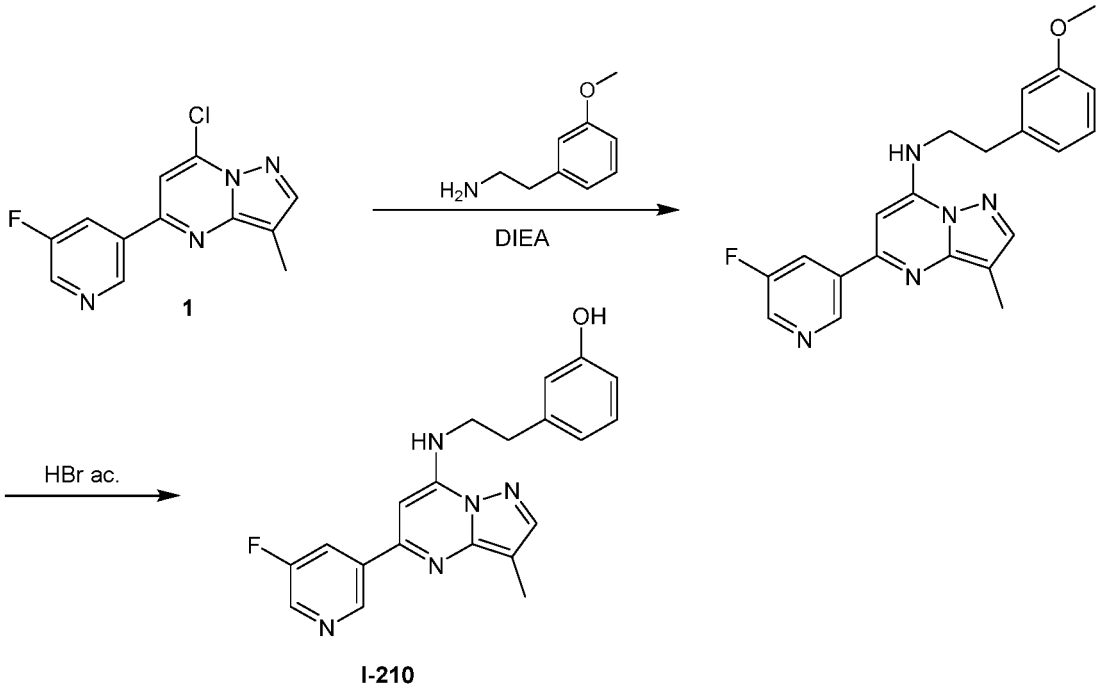
Ejemplo 164

Síntesis de I-210

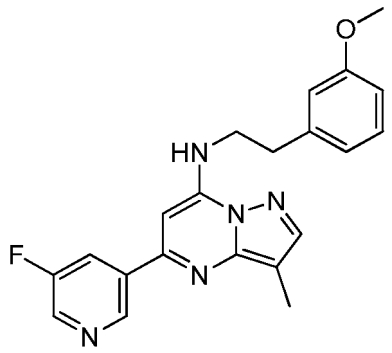


I-210

Esquema de reacción sintético:

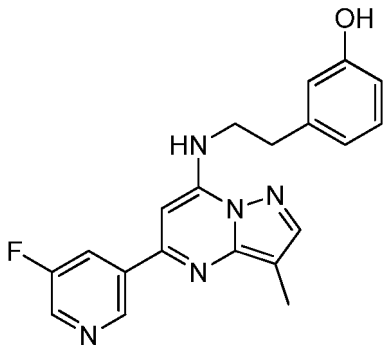


Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió 2-(3-metoxifenil)etanamina (43.17 mg, 285.53 µmol, 41.92 µL, 1.5 *eq*) y DIEA (73.81 mg, 571.06 µmol, 99.47 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (70 mg, 185.47 µmol, 97.4% de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 378.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenol (I-210)**

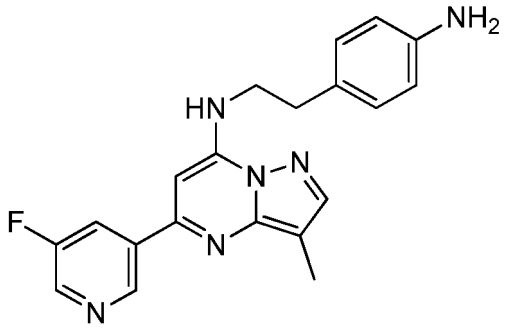


Una mezcla de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(3-metoxifenil)etil]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (70 mg, 185.47 µmol, 1 *eq*) y HBr ac. (4.47 g, 33.15 mmol, 3 mL, 60% de pureza, 178.72 *eq*) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35 %-65%, 10 min), seguido de liofilización para producir 3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenol (40.74 mg, 93.37 µmol, 50.3% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CO_3OD) δ ppm 8.87-8.85 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.60-6.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 364.1

$[M+H]^+$.

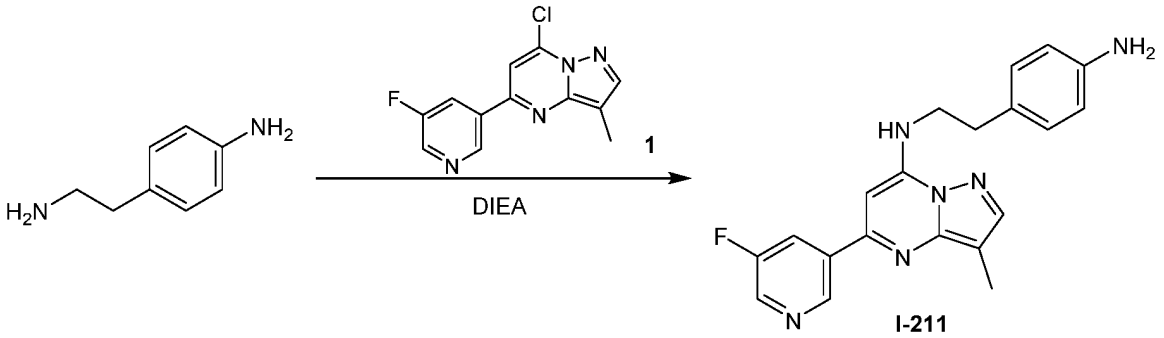
Ejemplo 165

Síntesis de I-211

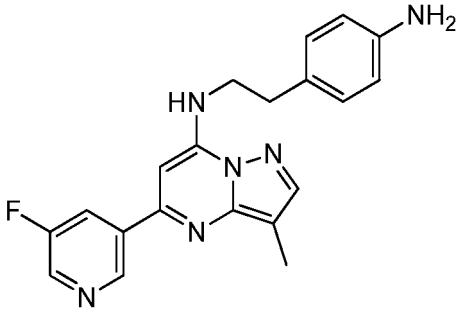


I-211

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-211)**

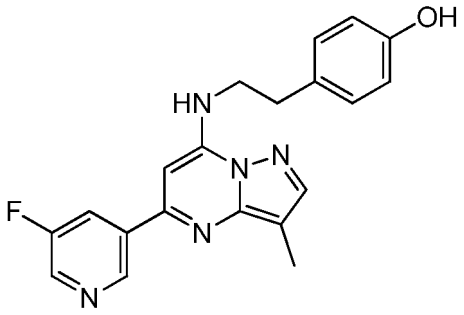


A una solución de 4-(2-aminoetil)anilina (25.92 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadió 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg,

190.35 µmol, 1 *eq*) y DIEA (73.81 mg, 571.06 µmol, 99.47 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 min) seguido de liofilización para producir *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (73.99 mg, 155.10 µmol, 81.5% de rendimiento, 98.9% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (td, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 363.3 $[M+H]^+$.

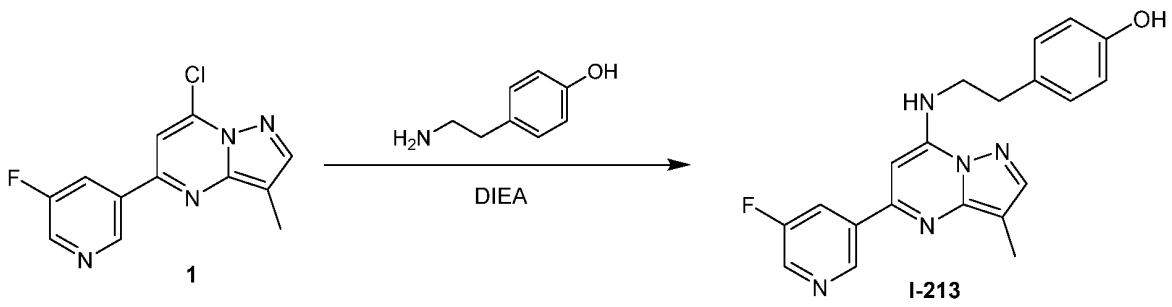
Ejemplo 166

Síntesis de I-213

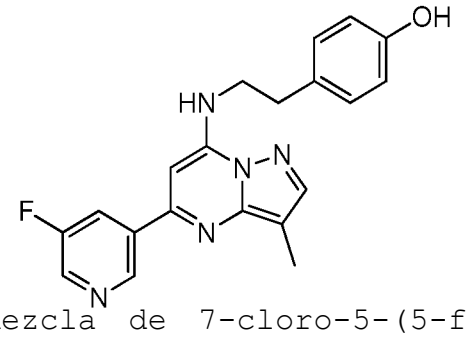


I-213

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **4-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]fenol (I-213)**

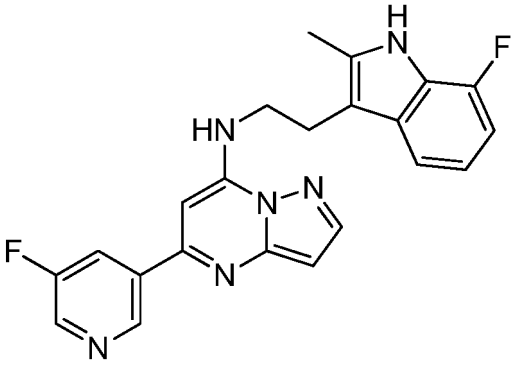


A una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 228.42 µmol, 1 *eq*) y 4-(2-aminoetil)fenol (37.60 mg, 274.11 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (12 mL) se le añadió DIEA (88.57 mg, 685.27 µmol, 119.36 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 75°C durante 19 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 9 min), seguido de liofilización para producir 4-[2 -[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino] etil] fenol (55.37 mg, 126.91 µmol, 55.6% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.84 (br s, 2H), 8.23-

8.12 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 364.0 $[M+H]^+$.

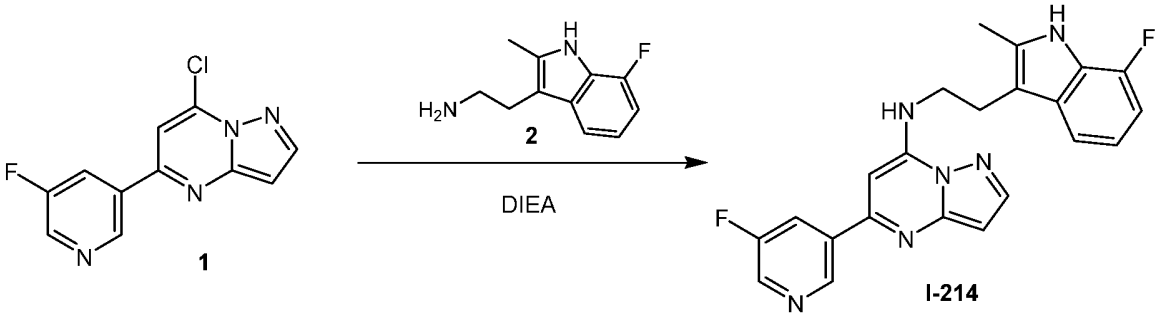
Ejemplo 167

Síntesis de I-214

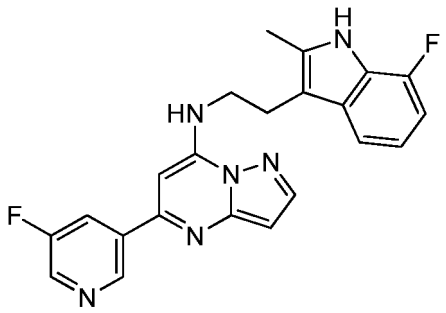


I-214

Esquema de reacción sintético:



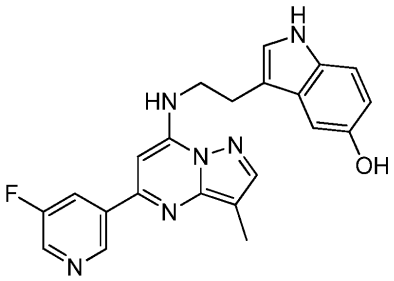
Paso 1: ***N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-214)**



A una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 376.04 µmol, 1 *eq*) en DIEA (5 mL) e *i*-PrOH (3 mL) se le añadió 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (95.55 mg, 376.04 1mol, 1 *eq*, HCl). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0.05% v/v)-ACN]; B%: 45%-75%, 8 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (58.73 mg, 141.11 µmol, 37.5% de rendimiento, 97.2% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (dt, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.72 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

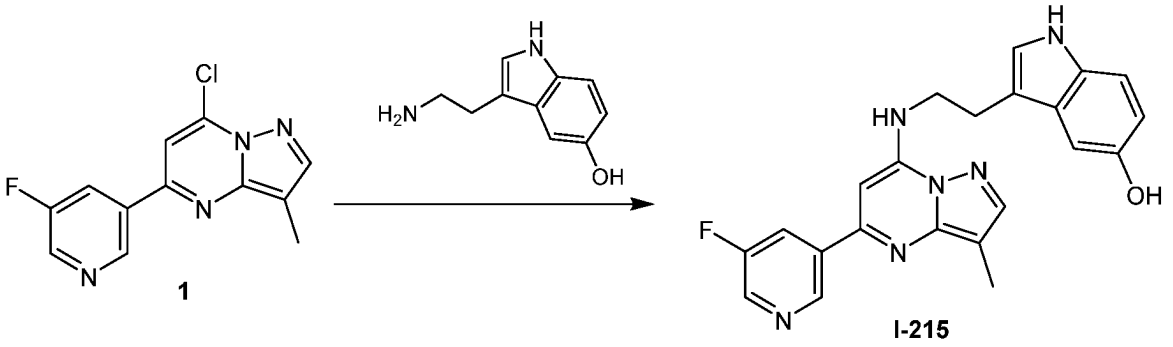
Ejemplo 168

Síntesis de I-215

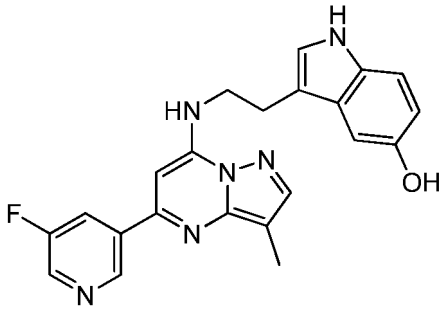


I-215

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-5-ol (I-215)**

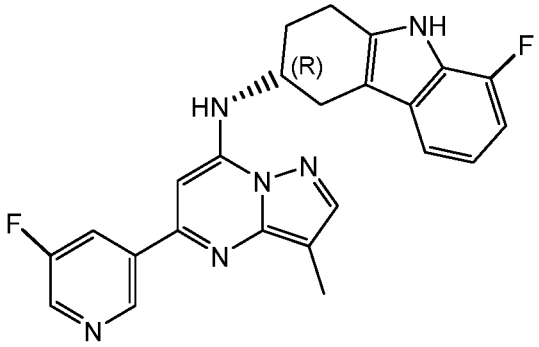


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 228.42 µmol, 1 *eq*), 3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-ol (60.37 mg, 283.87 µmol, 1.24 *eq*, HCl) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (147.61 mg, 1.14µmol, 198.94 µL, 5 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.25) para producir el producto 3-[2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]-1*H*-indol-5-ol (73.19 mg, 179.69 µmol, 78.7% de rendimiento, 98.8% de pureza)

como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.77-8.55 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.07- 7.93 (m, 2H), 7.20-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); ES-LCMS m/z 403.2 $[M+H]^+$.

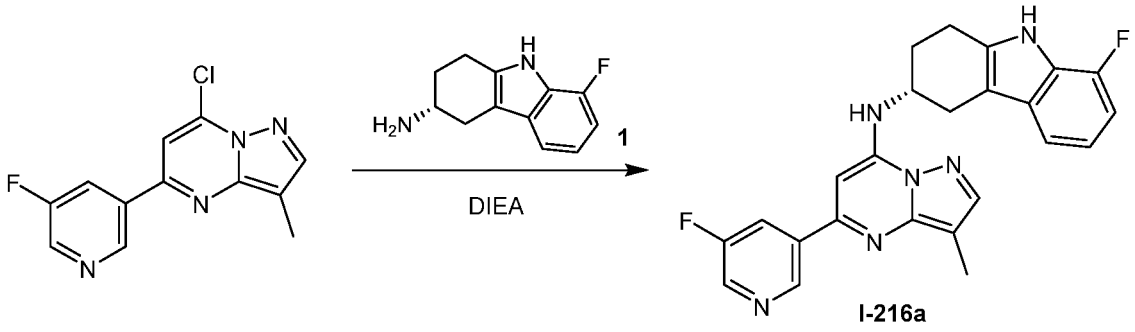
Ejemplo 169

Síntesis de I-216a

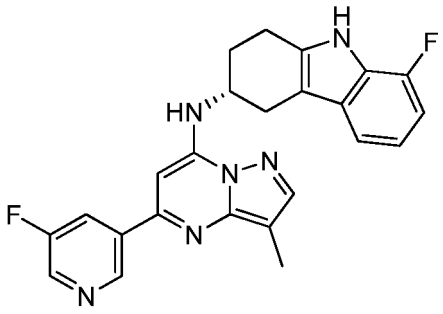


I-216a

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-8-fluoro-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-216a)**

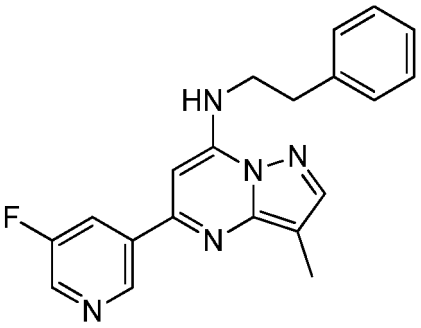


Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (47.36 mg, 209.39 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (123.01 mg, 951.76 µmol, 165.78 µL, 5 *eq*) en *i*-PrOH (2 mL) se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir (3*R*)-8-fluoro-*N*-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (21.98 mg, 51.06 µmol, 26.8% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo (SFC: Rt = 2.106, ee% = 97.3%). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (td, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (dt, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.0, 11.6 Hz,

1H), 4.62 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 431.2 $[M+H]^+$.

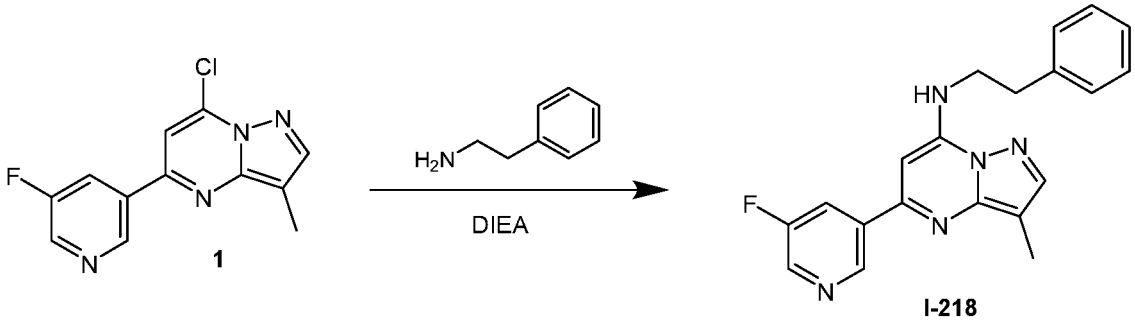
Ejemplo 170

Síntesis de I-218

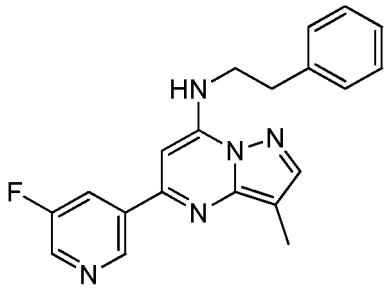


I-218

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-(2-feniletil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-218)**

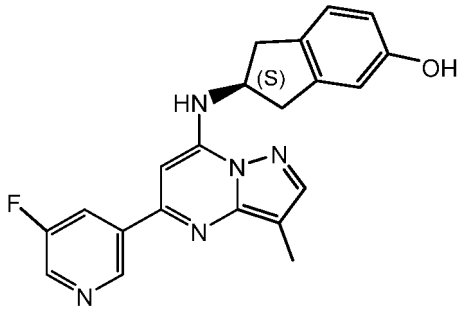


A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-

metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se le añadieron DIEA (73.80 mg, 571.06 µmol, 99.47 µL, 3 *eq*) y 2-feniletanamina (34.60 mg, 285.53 µmol, 35.86 µL, 1.5 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75 %, 9 min), seguido de liofilización para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-*N*-(2-feniletil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (37.43 mg, 89.05 µmol, 46.78% de rendimiento, 100% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83-8.78 (m, 2H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.18 -7.13 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 348.2 $[M+H]^+$.

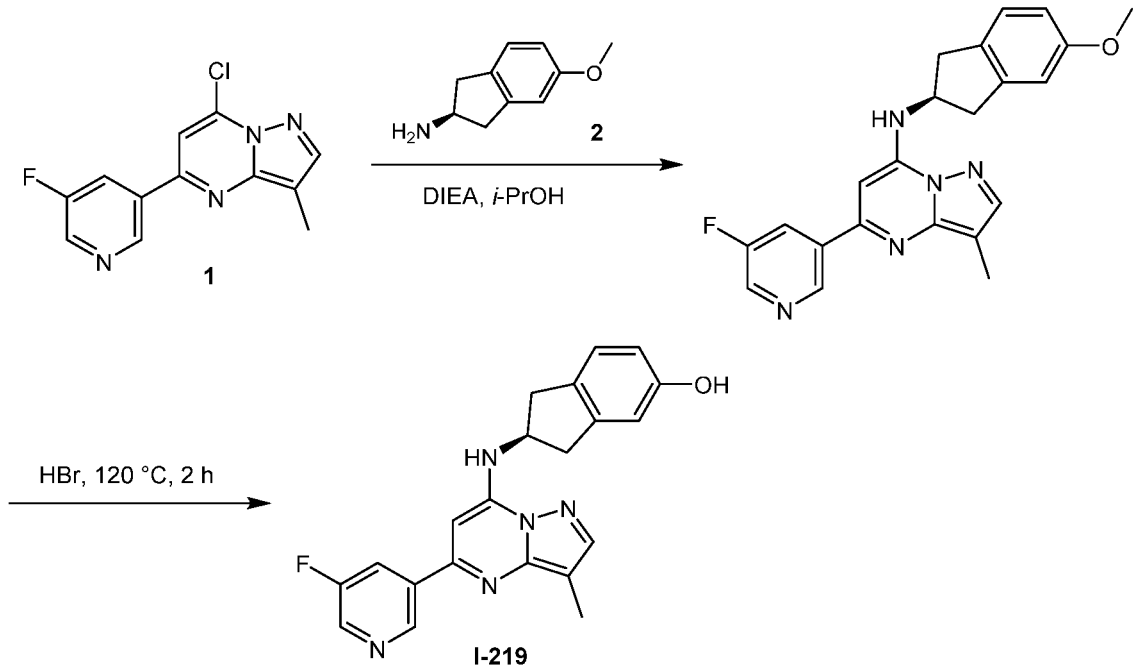
Ejemplo 171

Síntesis de I-219

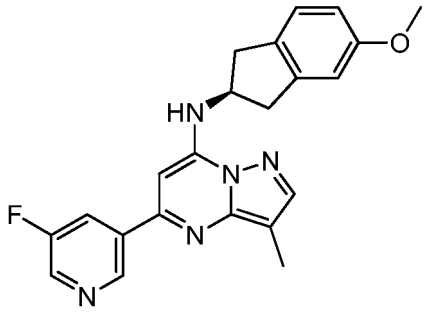


I-219

Esquema de reacción sintético:



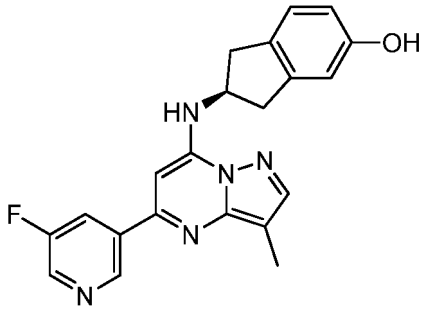
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7- amina**



Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*), (2*S*)-5-metoxiindan-2-amina (33.05 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*), DIEA (73.80 mg, 571.06 µmol, 99.47 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 122.03

µmol, 64.1% de rendimiento, 79.2% de pureza) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.06-8.95 (m, 1H), 8.58-8.43 (m, 1H), 8.22-8.09 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.80-6.61 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-219)**

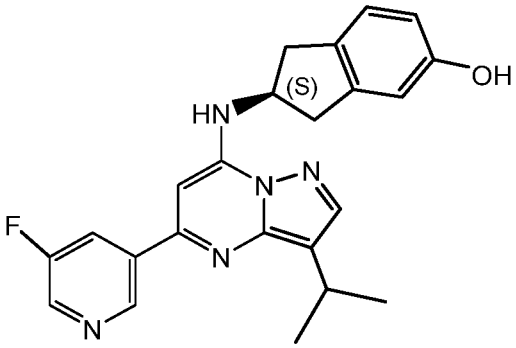


5-(5-Fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 122.03 µmol, 1 *eq*) en HBr (5 mL, 60% en agua) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60 %, 10 min), seguida de liofilización para producir (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (23.51 mg, 52.44 µmol, 43.0% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2 HCl) ((SFC: Rt = 2.090, ee = 100%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 376.2 $[M+H]^+$.

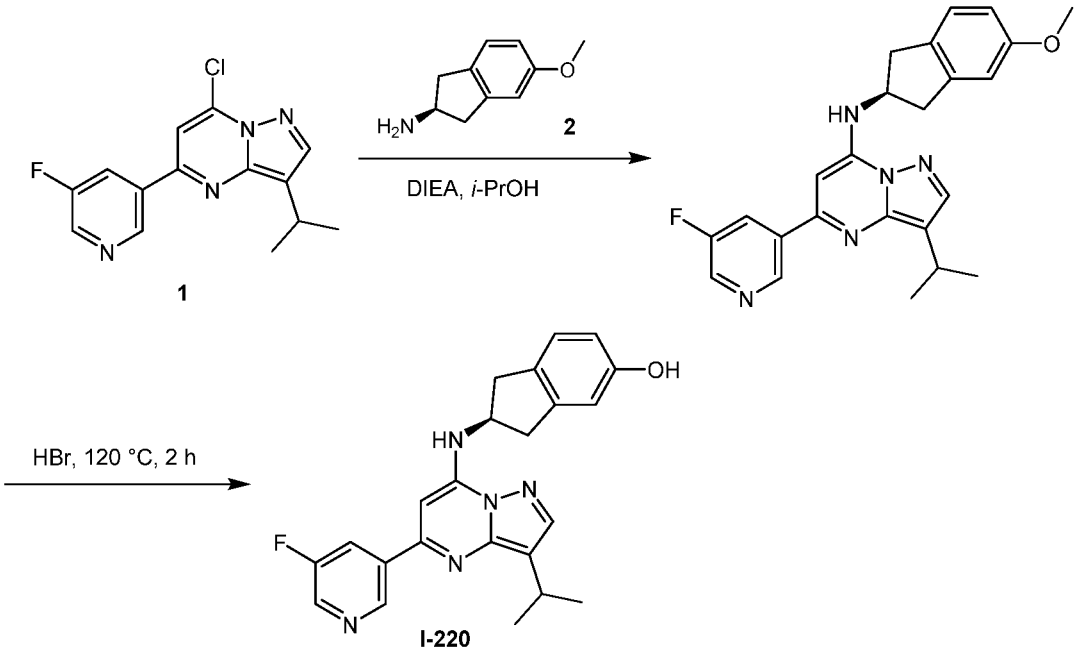
Ejemplo 172

Síntesis de I-220

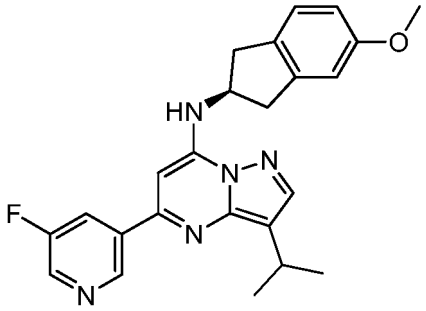


I-220

Esquema de reacción sintético:

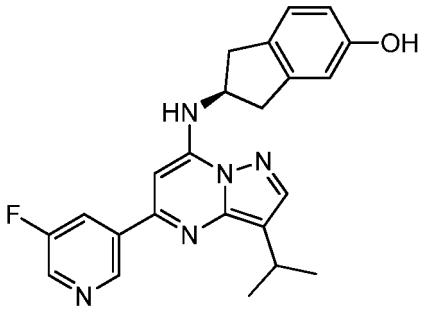


Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 154.79 µmol, 1 *eq*), (2*S*)-5-metoxiindan-2-amina (26.88 mg, 154.79 µmol, 1 *eq*) y DIEA (60.02 mg, 464.36 µmol, 80.88 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 115.69 µmol, 74.7% de rendimiento, 80.5% de pureza) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.06-8.93 (m, 1H), 8.54-8.42 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79-6.58 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

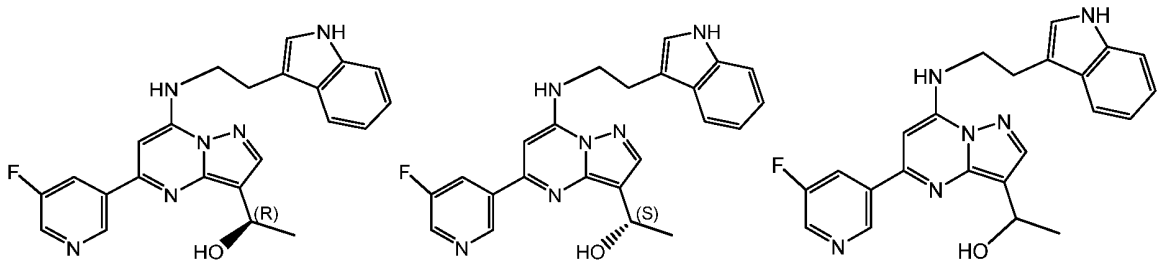
Paso 2: **(2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-220)**



5-(5-Fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(2*S*)-5-metoxiindan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 115.69 µmol, 1 *eq*) en HBr (5 mL, 60% en agua) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir el residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 40%-70%, 10 min) seguida de liofilización para producir (2*S*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (17.20 mg, 36.11 µmol, 31.2% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2 HCl) (SFC: Rt = 2.050, ee = 99.374%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.39 (td, *J* = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$.

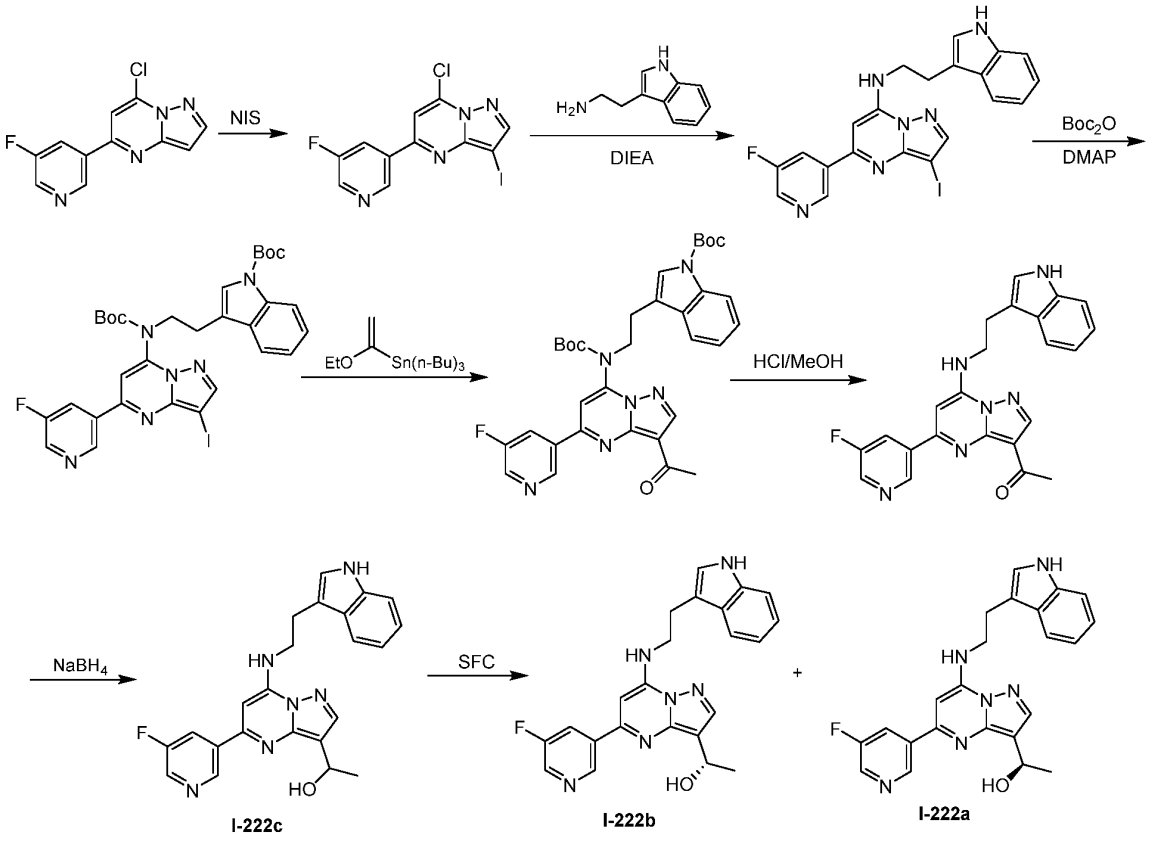
Ejemplo 173

Síntesis de I-222a, I-222b e I-222c

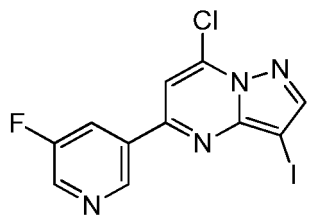


I-222a **I-222b** **I-222c**

Esquema de reacción sintético:



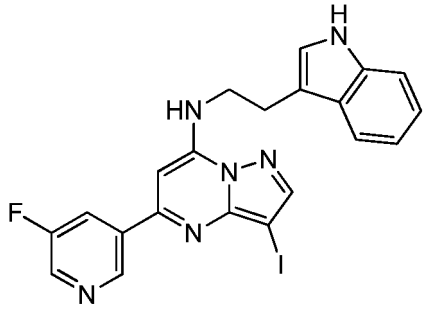
Paso 1: **7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-a]pirimidina**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-

piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (600 mg, 2.24 mmol, 1 *eq*) en DCM (25 mL) y MeCN (25 mL) se le añadió NIS (1.01 g, 4.48 mmol, 2 *eq*) en parte y la mezcla se agitó a 20°C durante 24 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.41) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ saturado (100 mL) y se concentró a presión reducida para eliminar DCM y MeCN. El residuo se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.41) para producir 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (1.03 g, 2.75 mmol, 61.4% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 374.9 $[M+H]^+$.

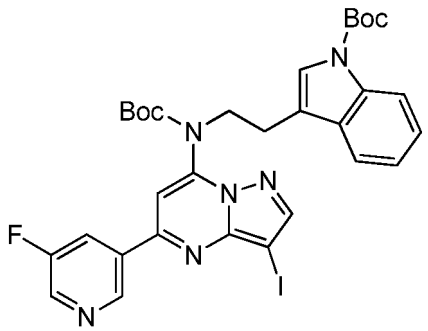
Paso 2: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7 -amina**



Una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (650 mg, 1.74 mmol, 1 *eq*), 2-(1*H*-

indol-3-il)etanamina (333.66 mg, 2.08 mmol, 1.2 *eq*) y DIEA (672.89 mg, 5.21 mmol, 906.86 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (50 mL) se agitó a 60°C durante 12 h. La TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.30) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se filtró. El sólido se lavó con *i*-PrOH (5 mL), se secó a presión reducida para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (620 mg, 1.24 mmol, 71.3% de rendimiento, 99.3% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10-7.90 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 499.1 $[M+H]^+$.

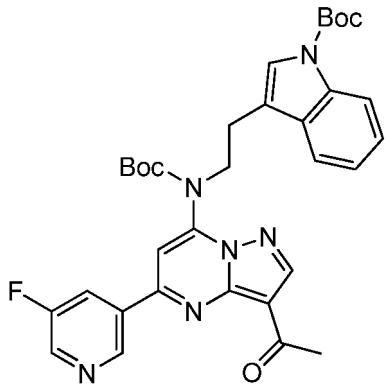
Paso 3: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



Una mezcla de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (900 mg, 1.81 mmol, 1 *eq*), Boc_2O (1.58 g, 7.22 mmol, 1.66 mL, 4 *eq*) y

DMAP (1.10 g, 9.03 mmol, 5 *eq*) en 1,4-dioxano (60 mL) se agitó a 120°C durante 12 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60) para producir 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1.41 mmol, 78.2% de rendimiento, 98.7% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 699.2 $[M+H]^+$.

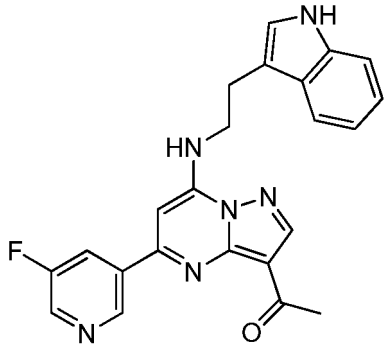
Paso 4: **3-[2-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



Una mezcla de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-

fluoro-3-piridil)-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 282.60 µmol, 1 *eq*), tributil(1-etoxivinil)estanano (880 mg, 2.44 mmol, 822.43 µL, 8.62 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (206.78 mg, 282.60 µmol, 1 *eq*) en tolueno (6 mL) con N_2 durante 2 minutos y se selló. La mezcla de reacción se irradió bajo microondas (1 bar) a 100°C durante 2 h. Las reacciones se llevaron a cabo en paralelo 5 veces. Se añadió KF (100 mL, 2 M) a la mezcla combinada. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40) para producir 3-[2-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 732.11 µmol, 51.8% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 615.3 $[M+H]^+$.

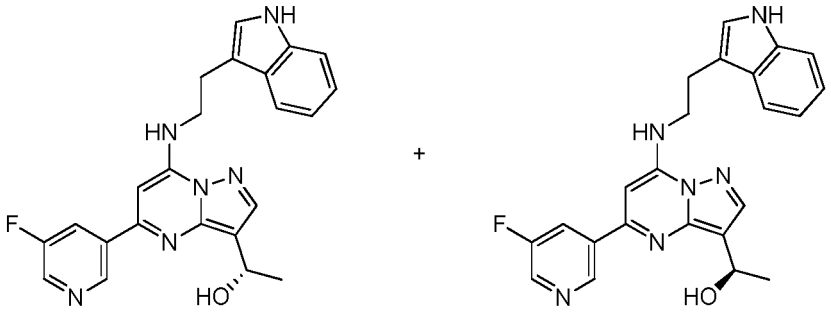
Paso 5: **1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona**



A una mezcla de 3-[2-[[3-acetil-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 732.11 µmol, 1 *eq*) en MeOH (50 mL) se le añadió HCl/H_2O (6 M, 150 mL, 1229.33 *eq*) a 20°C. La mezcla se agitó a 35°C durante 3 h. La mezcla se basificó con NaOH acuoso (15%) hasta pH = 8 y se concentró a presión reducida para eliminar MeOH. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (300 mg, 723.88 µmol, 98.9% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.77 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.82 (s,

1H), 3.84 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 415.1 $[M+H]^+$.

Paso 6: **(1*S*)-1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanol (I-222b) y (1*R*)-1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanol (I-222a)**



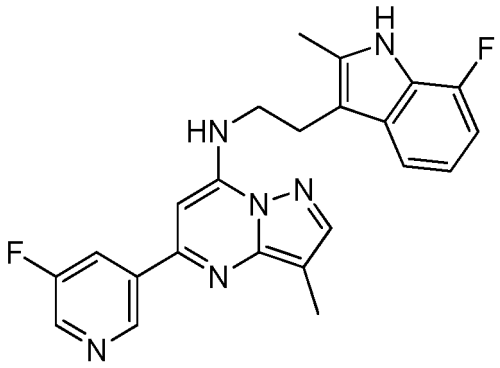
A una solución de 1-[5-(5-fluoro-3-piridil)-7-[2-(1*H*-indol-3-il)etilamino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]etanona (250 mg, 603.23 µmol, 1 *eq*) en THF (50 mL) y EtOH (20 mL) se le añadió $NaBH_4$ (114.11 mg, 3.02 mmol, 5 *eq*) parcialmente a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se concentró a presión reducida a 30°C para eliminar EtOH y THF. El residuo se extrajo con EtOAc (80 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5um); móvil fase: [0.1% $NH_3 \cdot H_2O$/EtOH]; B%: 40%-40%). El pico 1 se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase

móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amoniaco v/v)-ACN]; B%: 40 %-70%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir un enantiómero (32.78 mg, 76.81 µmol, 12.7% de rendimiento, 97.6% de pureza) como un sólido blanco (SFC: Rt = 6.825, ee = 98.8%; Rotación óptica: $[\alpha]^{22.3}_{D}$ = -9.540 (10.04 mg/10 mL en MeOH)). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$. El pico 2 se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 40 %-70%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir el residuo que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5 um); fase móvil: [0.1% $NH_3 \cdot H_2O$/EtOH]; B%: 40%-40%) de nuevo. La fracción deseada se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 42%-72 %, 10 minutos). La fracción deseada se liofilizó para producir el otro enantiómero (30.13 mg, 72.35 µmol, 12.0% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido blanco (SFC: Rt = 7.042, ee = 99.0%; Rotación

óptica: $[\alpha]^{22.2}_{D}$ = 1.916 (6.44 mg/10 mL en MeOH)). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.42-5.26 (m, 1H), 3.85 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

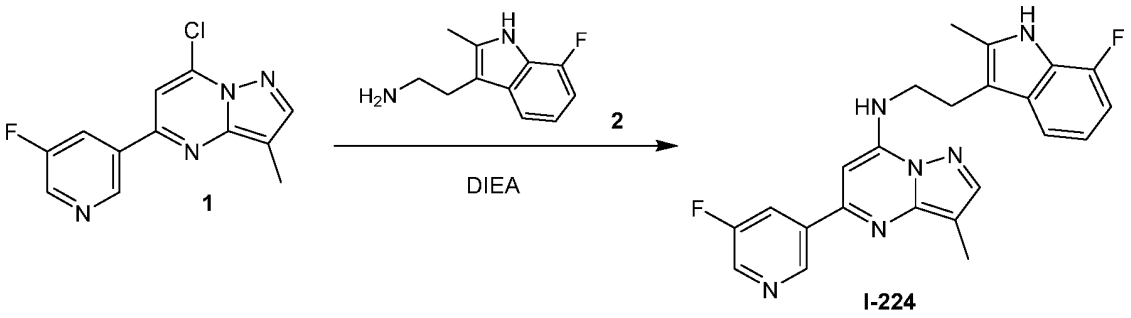
Ejemplo 174

Síntesis de I-224

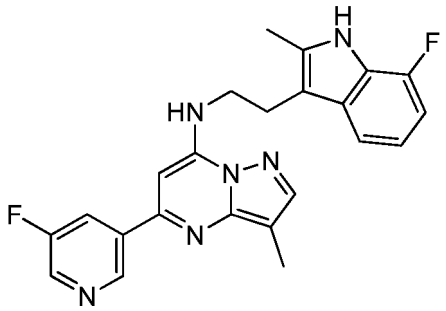


I-224

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo (I-224)**

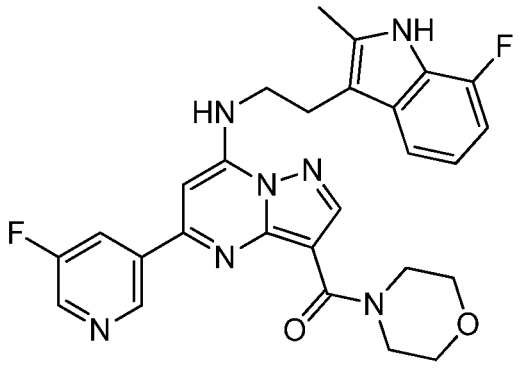


A una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 228.42 µmol, 1 *eq*) y 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (79.89 mg, 296.95 µmol, 1.3 *eq*, HCl) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (88.57 mg, 685.27 µmol, 119.36 µL, 3 *eq*) y fue purgada con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela Durashell C18 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60 %, 12 min) para producir un producto que se purificó por HPLC preparativa (columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 55%-85%, 8 min), seguido de liofilización para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (16.79 mg, 40.13 µmol, rendimiento del 17.6%, pureza del 100.0%) como un sólido

amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.95-7.82 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.2, 11.0 Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.78 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

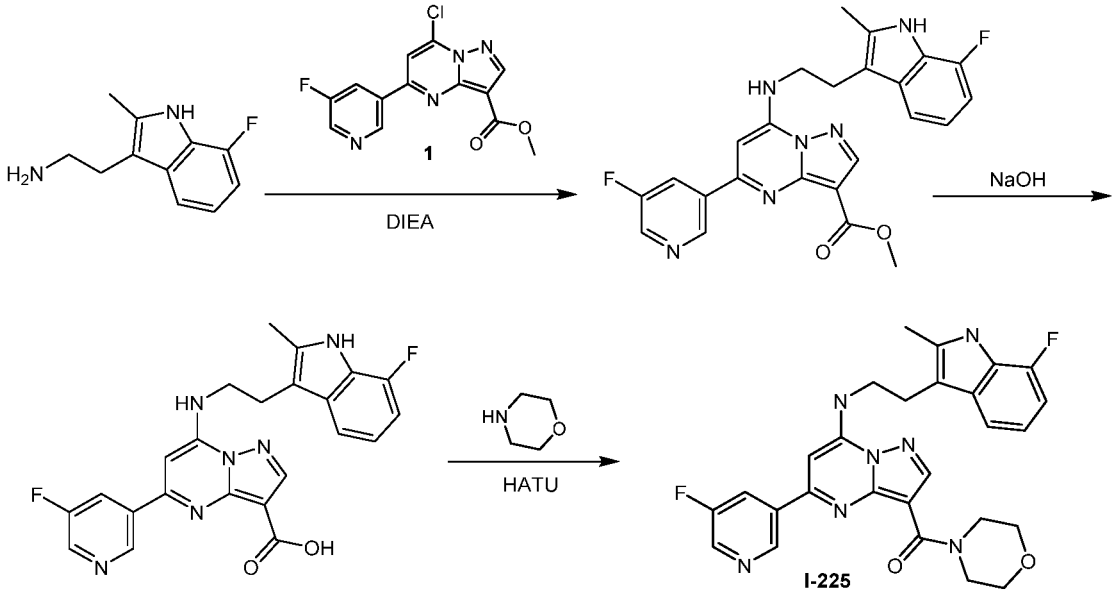
Ejemplo 175

Síntesis de I-225



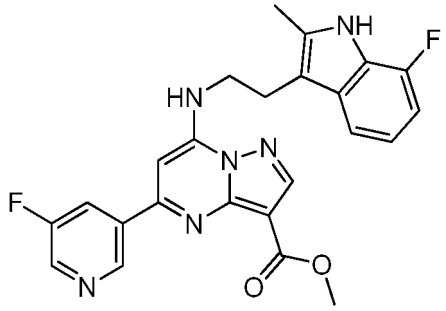
I-225

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-**

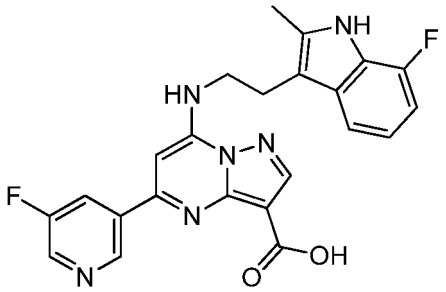
il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de metilo



A una solución de 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (50 mg, 196.77 µmol, 1 *eq*, HCl) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (63.52 mg, 196.77 µmol, 1 *eq*) y DIEA (76.29 mg, 590.31 µmol, 102.82 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida y se le añadió agua (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (90 mg, 173.79 µmol, rendimiento del 88.3%, pureza del 89.3%) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51-8.46 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (br s, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.08

(s, 3H); ES-LCMS *m/z* 463.2 $[M+H]^+$.

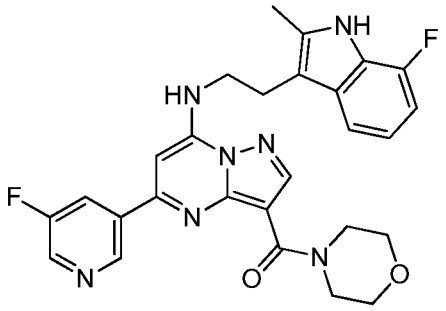
Paso 2: **ácido 7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico**



A una solución de 7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilato de metilo (90 mg, 173.79 µmol, 1 *eq*) en MeOH (5 mL) se le añadió NaOH (2 M, 4.96 mL, 57.09 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL), se ajustó a pH 3 por solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir ácido 7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (80 mg, 160.56 µmol, 92.4% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),

6.95 (dt, *J* = 4.5, 7.9 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 449.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: **[7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-morfolino-metanona (I-225)**

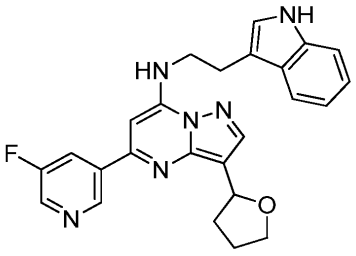


A una solución de ácido 7-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxílico (80 mg, 160.56 µmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadieron morfolina (20.98 mg, 240.84 µmol, 21.19 µL, 1.5 *eq*), HATU (91.58 mg, 240.84 µmol, 1.5 *eq*) y TEA (32.49 mg, 321.12 µmol, 44.70 µL, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, se le añadió agua (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 33%-63%, 10 min), seguido de liofilización para producir [7-[2-(7-

fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etilamino]-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il]-morfolino-metanona (29.09 mg, 56.21 µmol, 35.0% de rendimiento, 100% de pureza) como un amarillo sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.7, 11.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 8H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 518.3 $[M+H]^+$.

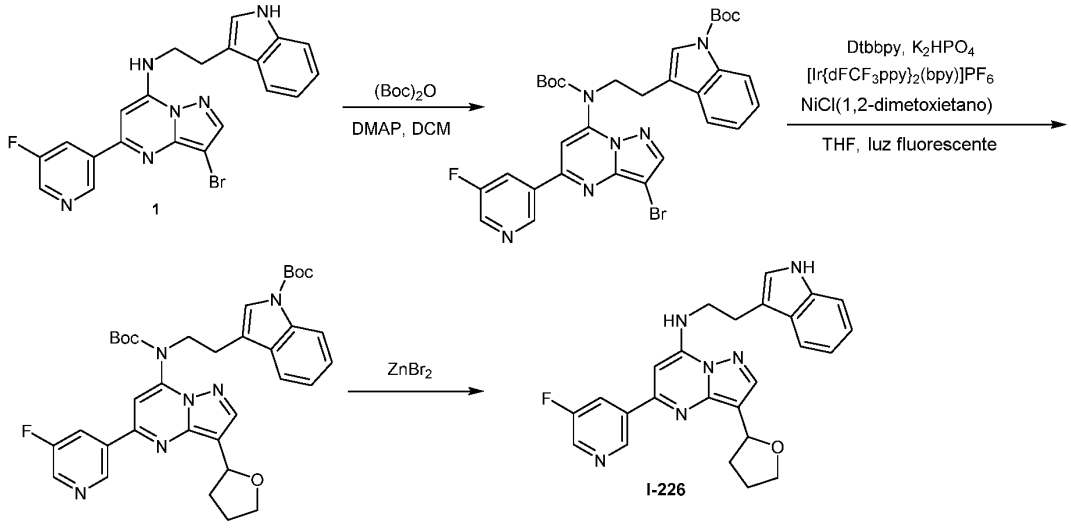
Ejemplo 176

Síntesis de I-226

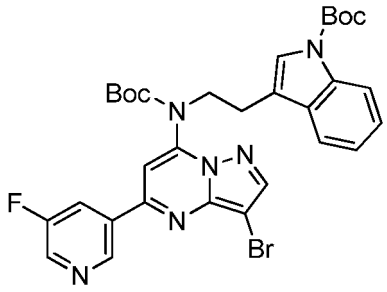


I-226

Esquema de reacción sintético:



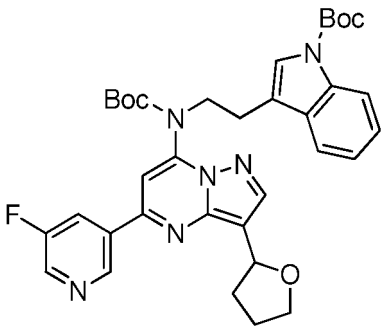
Paso 1: **3-[2-[[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de 3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (750 mg, 1.63 mmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadieron DMAP (596.31 mg, 4.88 mmol, 3 *eq*) y $(Boc)_2O$ (887.73 mg, 4.07 mmol, 934.45 µL, 2.5 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75) para producir 3-[2-[[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 1.46 mmol, 89.6% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (td, *J* = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.62

(s, 9H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 651.2, 652.2 $[M+H]^+$.

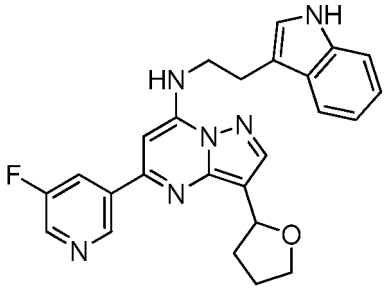
Paso 2: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-tetrahidrofurano-2-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



4-terc-Butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (24.72 mg, 92.09 µmol, 0.1 *eq*) y dicloroníquel; 1,2-dimetoxietano (20.23 mg, 92.09 µmol, 0.1 *eq*) se añadieron a THF (4 mL). La mezcla se agitó a 50°C bajo atmósfera de N_2 hasta que se obtuvo una solución verde. $[Ir\{dFCF_3ppy\}_2(bpy)]pF_6$ (51.66 mg, 46.05 µmol, 0.05 *eq*), K_2HPO_4 (320.81 mg, 1.84 mmol, 2 *eq*) y una solución de 3-[2-[[3-bromo-5-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 920.92 µmol, 1 *eq*) en THF (20 mL) se añadió a la mezcla anterior en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó e irradió con una bombilla de tira de LED estándar de 72 W a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para producir un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) para producir 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-

fluoro-3-piridil)-3-tetrahidrofuran-2-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 274.04 µmol, 29.8% de rendimiento, 92.7% de pureza) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.83-8.76 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.46-1.39 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 643.3 $[M+H]^+$.

Paso 3: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-tetrahidrofurano-2-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-226)**

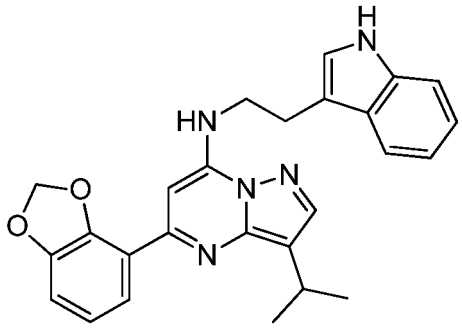


A una solución agitada de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-tetrahidrofuran-2-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 100.96 µmol, 1 *eq*) en DCM (8 mL) se le añadió $ZnBr_2$ (2.27 g, 10.10 mmol, 100 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 h. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.35) indicó que se detectó un nuevo punto importante. Se añadió

MeOH (30 mL) a la mezcla de reacción y se diluyó con agua (50 mL), se ajustó el pH a 8-9 con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.35) para producir un residuo que se volvió a purificar por HPLC preparativa (condición básica; columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B%: 55%-75%, 8 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-tetrahidrofurano-2-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (5.91 mg, 12.85 µmol, 12.7% de rendimiento, 96.2% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.85 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$.

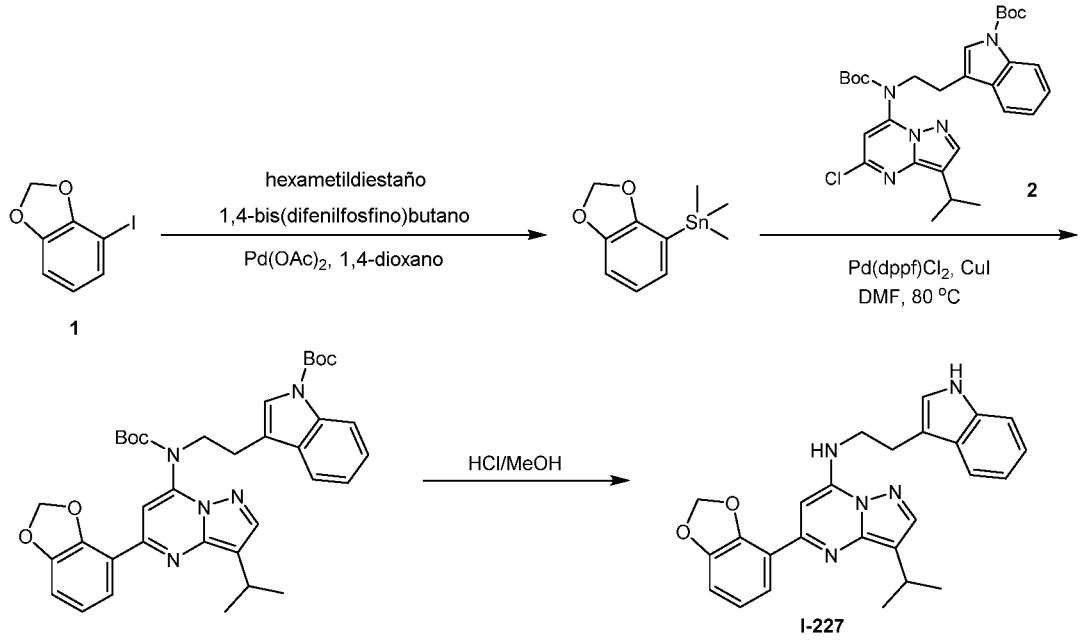
Ejemplo 177

Síntesis de I-227

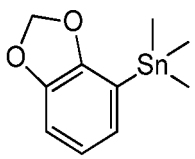


I-227

Esquema de reacción sintético:



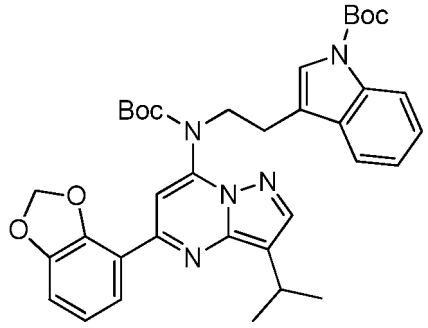
Paso 1: **1,3-benzodioxol-4-il(trimetil)estanano**



A una solución de 4-yodo-1,3-benzodioxol (100 mg, 403.20 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió

trimetil(trimetilstanil)estanano (132.10 mg, 403.20 µmol, 83.61 µL, 1 *eq*) y 4-difenilfosfenilbutil(difenil)fosfano (17.20 mg, 40.32 µmol, 0.1 *eq*) se purgó con N_2 durante 15 min. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (9.05 mg, 40.32 µmol, 0.1 *eq*) y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. La TLC (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.44) indicó que se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.44) para producir el producto 1,3-benzodioxol-4-il(trimetil)estanano (80 mg, 252.70 µmol, 62.7% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.88-6.76 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 0.42-0.26 (s, 9H).

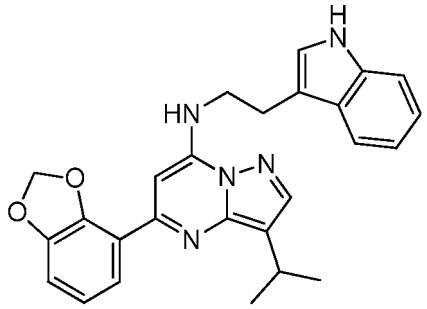
Paso 2: **3-[2-[[5-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



Una solución de 1,3-benzodioxol-4-il(trimetil)estanano (50 mg, 157.94 µmol, 1 *eq*) y 3-[2-[terc-butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil)-pirazolo[1,5-

a]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (75.06 mg, 134.25 mol, 0.85 *eq*) en DMF (5 mL) se purgó con N_2 durante 25 min. Se añadieron Pd(dppf)Cl_2 (10.98 mg, 15.00,mol, 0.095 *eq*) y CuI (2.86 mg, 15.00 0.0mol, 0.095 *eq*) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h en microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por TLC preparativa (TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.46) para producir el producto 3-[2-[[5-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 106.42 µmol, 67.4% de rendimiento, 85.1% de pureza) como aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.36 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 640.4 $[M+H]^+$.

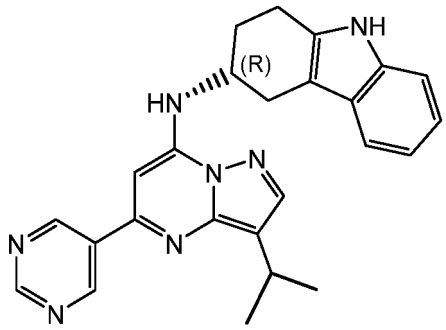
Paso 3: **5-(1,3-benzodioxol-4-il)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-227)**



Una solución de 3-[2-[[5-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-terc-butoxicarbonil-amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 106.42 µmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (4 M, 5 mL, 187.94 *eq*) se agitó a 25°C durante 12 h. La LC-MS mostró que el material de partida no se consumió por completo. La mezcla se agitó a 25°C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65 %, 9 min) seguido de liofilización para producir 5-(1.3-benzodioxol-4-il)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (47.73 mg, 100.08 µmol, 94.0% de rendimiento, 99.8% de pureza, HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 440.3 $[M+H]^+$.

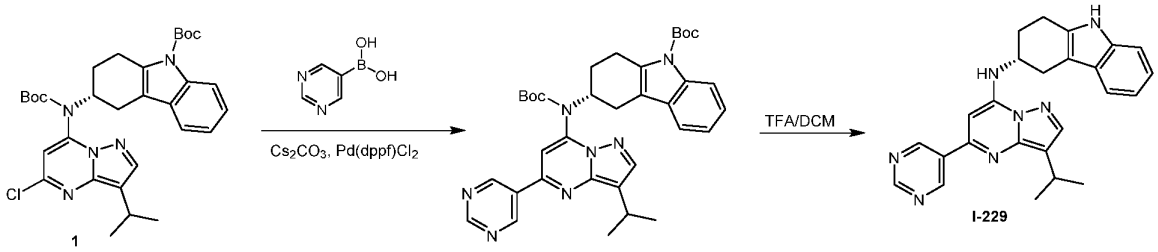
Ejemplo 178

Síntesis de I-229

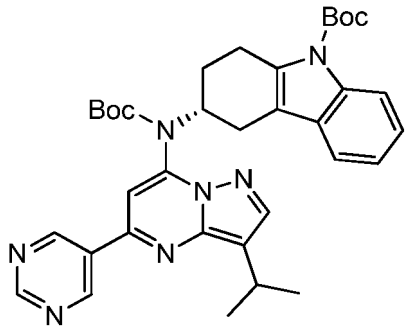


I-229

Esquema de reacción sintético:



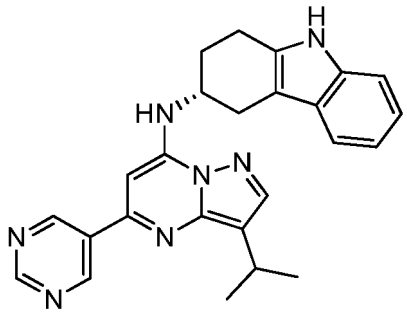
Paso 1: (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo



(3*R*)-3-[terc-Butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 316.66 µmol, 1 *eq*), ácido pirimidin-5-ilborónico (47.08 mg,

379.99 µmol, 1.2 *eq*), Cs_2CO_3 (309.52 mg, 949.98 µmol, 3 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (23.17 mg, 31.67 µmol, 0.1 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (6 mL) y H_2O (2 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 1 h en microondas (2 bar). La mezcla se concentró y luego se le añadió $NaHCO_3$ saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30) para producir (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 288.58 µmol, 91.1% de rendimiento, 100.0% de pureza) como una goma amarilla. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39 (s, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.36 -2.28 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.30 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 624.4 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-229)**

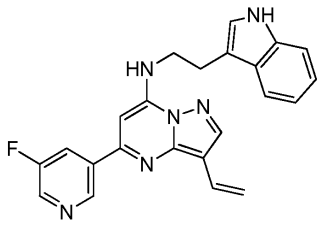


A una solución de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 288.58 µmol, 1 *eq*) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, la mezcla se agitó bajo atmósfera de N_2 a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 9 min) para producir el residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% hidróxido de amoníaco v/v)-ACN]; B%: 56%-86%, 10 min) seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (12 mg, 28.33 µmol, 9.8% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz,

CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.47 (m, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 424.2 $[M+H]^+$.

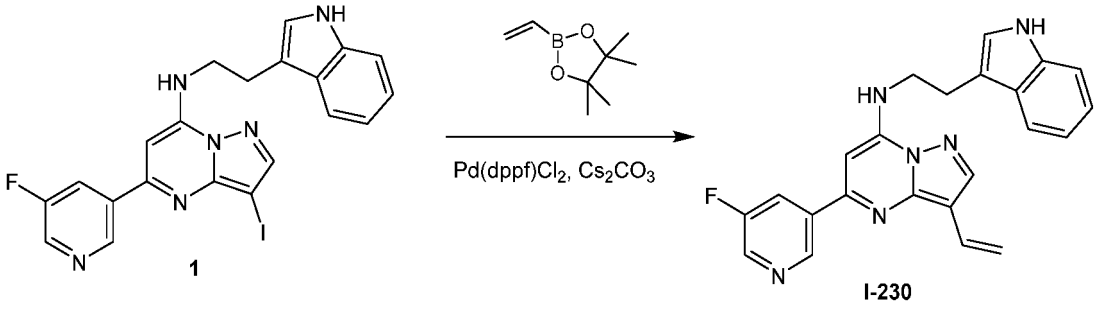
Ejemplo 179

Síntesis de I-230



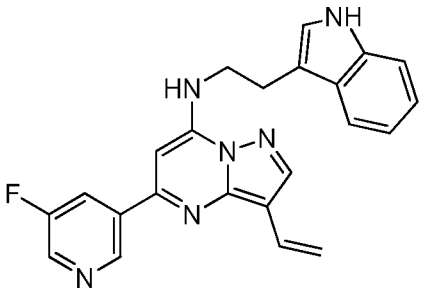
I-230

Esquema de reacción sintético:



1 **I-230**

Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-vinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-230)**

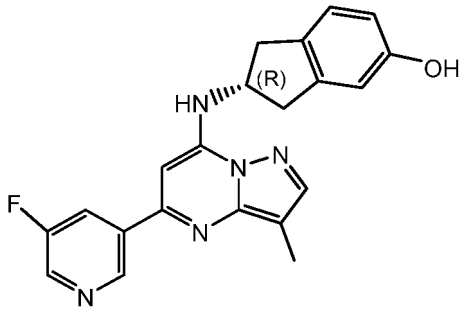


Una mezcla de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-

3-il)etil]-3-yodo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (55 mg, 109.71 µmol, 1 *eq*), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (50.69 mg, 329.14 µmol, 55.83 µL, 3 *eq*), Cs_2CO_3 (178.74 mg, 548.57 8mol, 5 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (40.14 mg, 54.86 µmol, 0.5 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1.5 mL) se burbujeó con N_2 durante 2 minutos y sellado La mezcla de reacción se irradió bajo microondas (2 bar) a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.23) y luego por HPLC preparativa (columna: Gemini 150*25 5u; fase móvil: [agua (0.05% de hidróxido de amoniaco v/v)-ACN]; B%: 60%-90%, 8 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-vinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (15.4 mg, 38.65 µmol, 35.2% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.07 (dd, *J* = 1.6, 17.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 399.2 $[M+H]^+$.

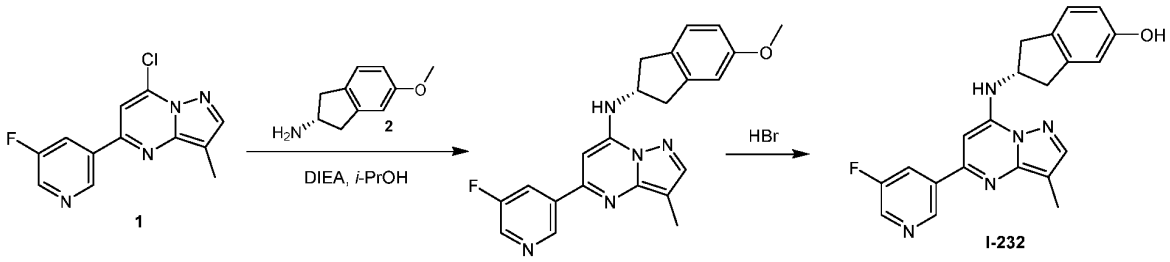
Ejemplo 180

Síntesis de I-232

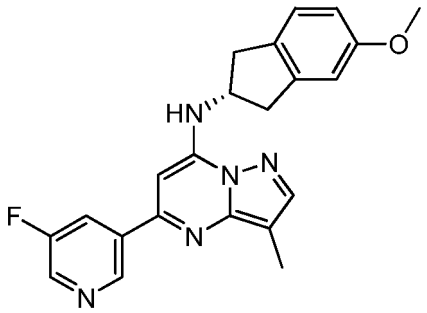


I-232

Esquema de reacción sintético:



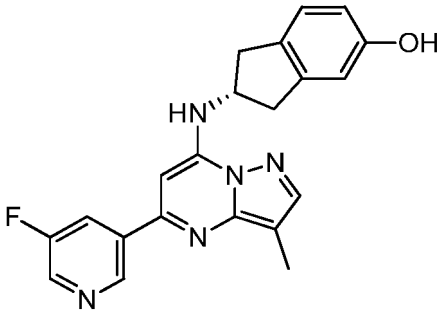
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*), (2*R*)-5-metoxiindan-2-amina (38.01 mg, 190.35 µmol, 1 *eq*, HCl) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (73.80 mg, 571.06 µmol, 99.47 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La

mezcla se concentró para producir un compuesto bruto 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (70 mg, 130.90 µmol, 68.8% de rendimiento, 72.8% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; ES-LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-232)**

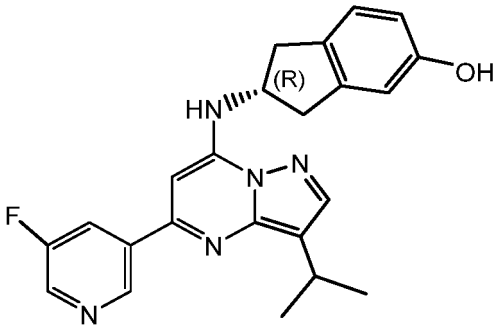


Una mezcla de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (70 mg, 130.90 µmol, 1 *eq*) en solución de HBr (7.45 g, 55.25 mmol, 5 mL, 60%, 422.06 *eq*) se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se concentró para producir un residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 6 min). La fracción deseada se liofilizó para producir (2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (17.22 mg, 38.27µmol, 29.2% de rendimiento, 99.6% de pureza, 2HCl, ee = 98.2%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.80 (d,

J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (td, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 3.47 -3.39 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 376.1 $[M+H]^+$.

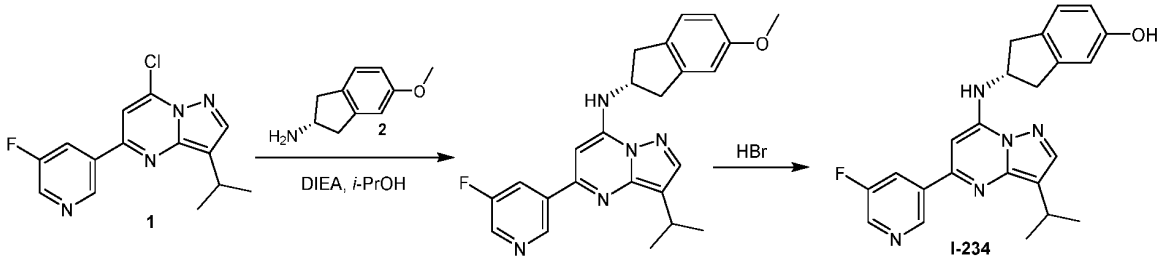
Ejemplo 181

Síntesis de I-234

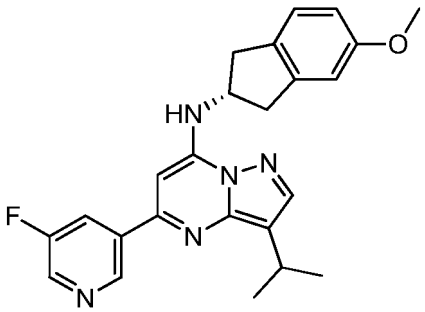


I-234

Esquema de reacción sintético:



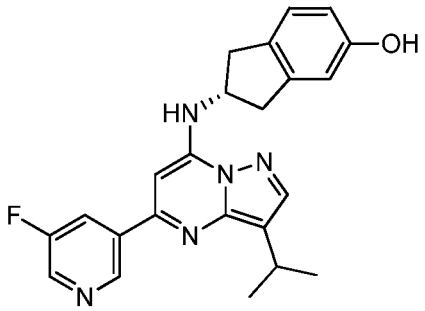
Paso 1: **5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una mezcla de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-

isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 154.79 µmol, 1 *eq*), (2*R*)-5-metoxiindan-2-amina (27.79 mg, 170.27 µmol, 1.1 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (60.01 mg, 464.36 µmol, 80.88 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se concentró para producir el producto de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 102.65 µmol, 66.3% de rendimiento, 71.4% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(2*R*)-2-[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (I-234)**

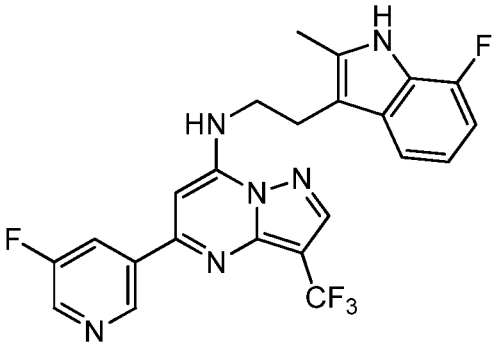


Una mezcla de 5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-*N*-[(2*R*)-5-metoxiindan-2-il]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (60 mg, 102.04 µmol, 1 *eq*) en solución de HBr (5.29 g, 39.22 mmol, 3.55 mL, 60%, 384.39 *eq*) se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 9 min.). La fracción deseada se liofilizó para producir (2*R*)-2-

[[5-(5-fluoro-3-piridil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]indan-5-ol (13.92 mg, 31.34 µmol, 30.7% de rendimiento, 99.0% de pureza, HCl) (97.1% ee) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 404.3 $[M+H]^+$.

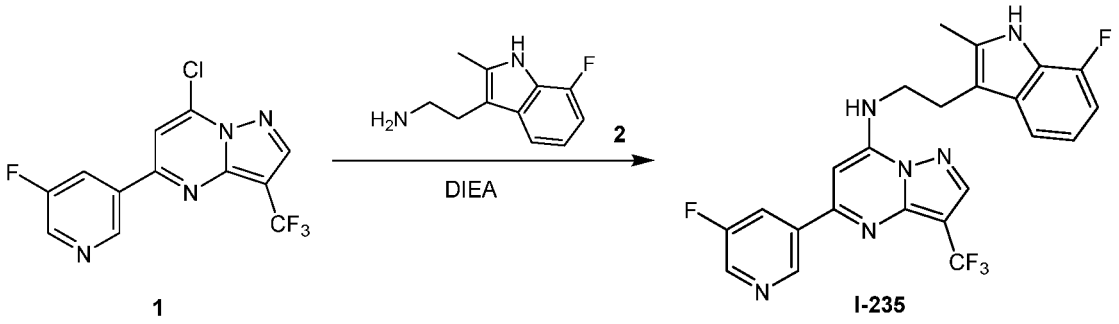
Ejemplo 182

Síntesis de I-235



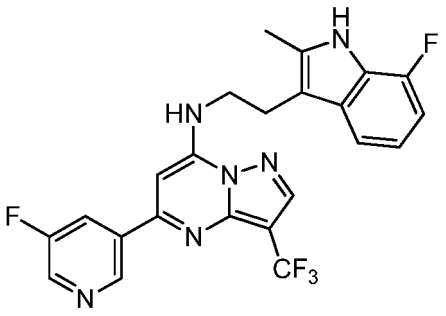
I-235

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: ***N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-**

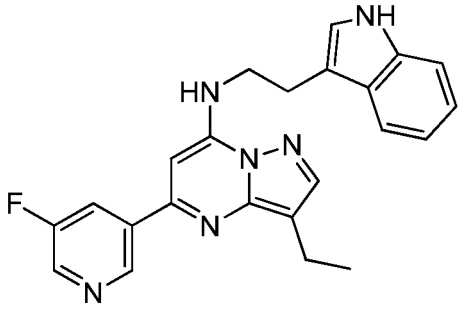
***a*]pirimidin-7-amina (I-235)**



A una solución de 7-cloro-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (30 mg, 87.92 µmol, 1 *eq*) y 2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanamina (24.15 mg, 105.51 µmol, 1.2 *eq*) en *i*-PrOH (5 mL) se le añadió DIEA (34.09 mg, 263.77 µmol, 45.94 µL, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 80°C durante 9 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80 %, 10 min) seguido de liofilización para producir *N*-[2-(7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-5-(5-fluoro-3-piridil)-3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (10.90 mg, 19.97 µmol, 22.7% de rendimiento, 99.9% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.86 (dd, *J* = 1.3, 2.5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (td, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, *J* = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.9, 11.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 473.2 $[M+H]^+$.

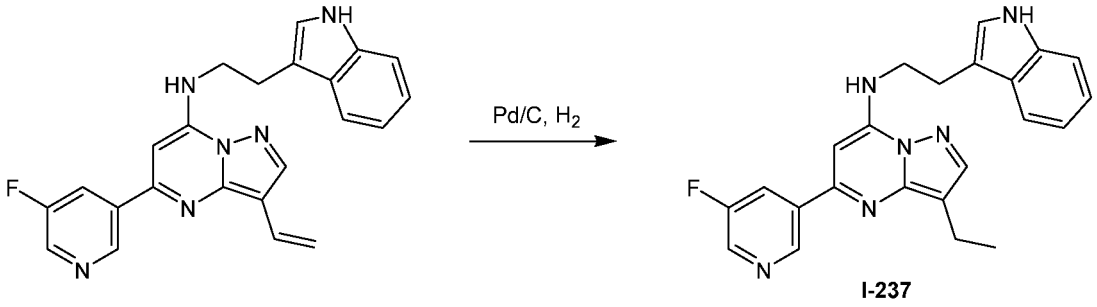
Ejemplo 183

Síntesis de I-237



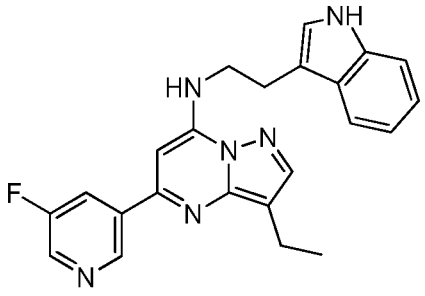
I-237

Esquema de reacción sintético:



I-237

Paso 1: **3-etil-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7- amina (I-237)**

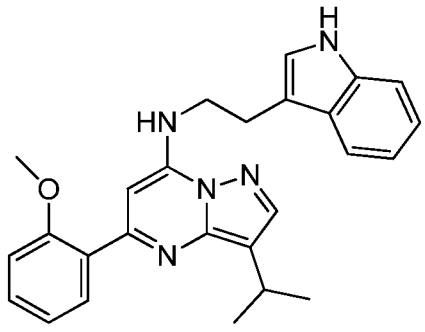


Una mezcla de 5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-vinil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (140 mg, 196.77 µmol, 1 *eq*) y Pd/C (50 mg, 10% de pureza) en EtOAc (20 mL) se agitó en H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi) a 25°C durante 12 h.

La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir 3-etil-5-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (7.13 mg, 15.06 µmol, 7.7% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50- 7.46 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.2 $[M+H]^+$.

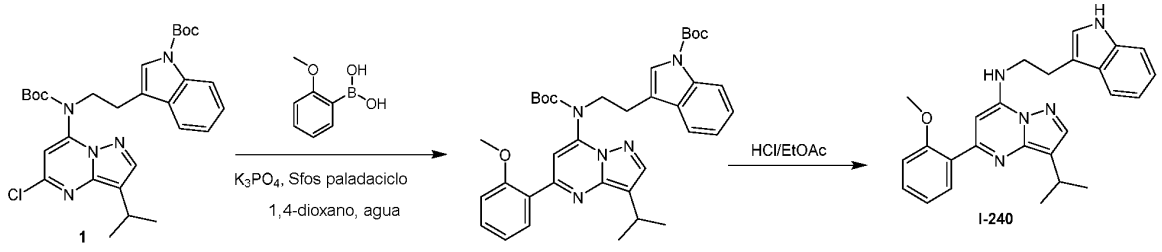
Ejemplo 184

Síntesis de I-240

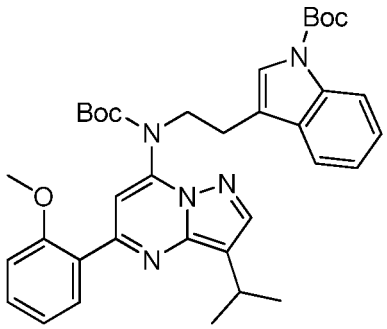


I-240

Esquema de reacción sintético:



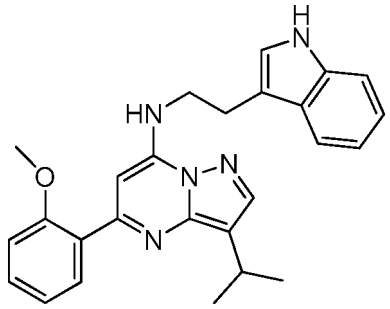
Paso 1: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-isopropil-5-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo 100 mg, 178.86 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (2 mL) se le añadieron ácido (2-metoxifenil)borónico (81.53 mg, 536.57 µmol, 3 *eq*), K_3PO_4 (113.89 mg, 536.57 µmol, 3 *eq*) y sfos paladaciclo (13.61 mg, 17.89 µmol, 0.1 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se le añadió agua (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 3-[2-[terc-

butoxicarbonil-[3-isopropil-5-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 164.28 µmol, 91.8% de rendimiento, 51.4% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.61-1.55 (m, 9H), 1.48-1.45 (m, 6H), 1.37- 1.35 (m, 9 H); ES-LCMS *m/z* 626.4 $[M+H]^+$.

Paso 2: **N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-240)**

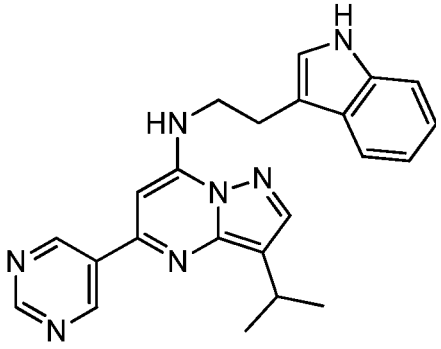


A una solución de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-isopropil-5-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (185 mg, 151.96 µmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (3.08 g, 27.01 mmol, 2 mL, 177.76 *eq*). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por

HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 23%-53%, 10 min) seguido de liofilización para producir *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (27.57 mg, 63.69 µmol, 41.9% de rendimiento, 98.3% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 426.2 $[M+H]^+$.

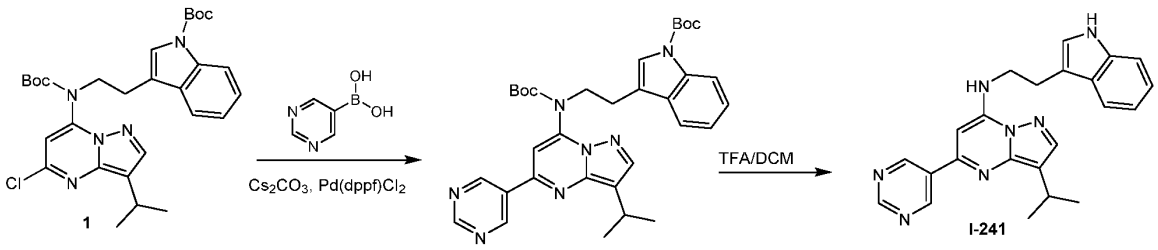
Ejemplo 185

Síntesis de I-241



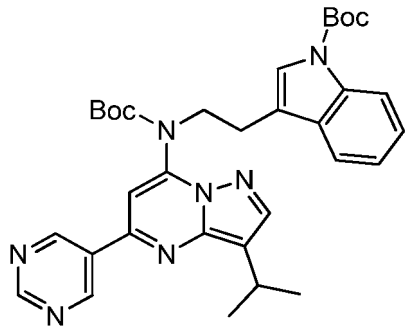
I-241

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-(3-isopropil-5-**

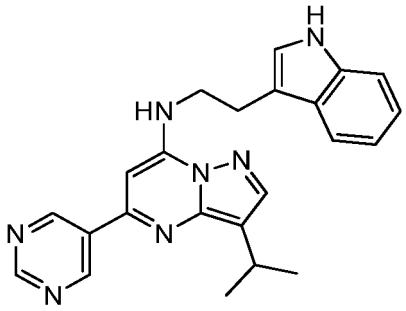
pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo



3-[2-[terc-Butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 178.86) µmol, 1 *eq*), ácido pirimidin-5-ilborónico (22.16 mg, 178.86 µmol, 1 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (13.09 mg, 17.89 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (174.82 mg, 536.57 µmol, 3 *eq*) se introdujeron en un tubo de microondas en H_2O (2 mL) y 1,4-dioxano (6 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 1 h en microondas. La mezcla se concentró y se le añadió $NaHCO_3$ saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 3-[2-[terc-butoxicarbonil-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 167.31 µmol, 93.5% de rendimiento, crudo) como un sólido café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.23-9.22 (m, 1H), 9.21-9.20 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.93 (t,

J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 598.4 $[M+H]^+$.

Paso 2: ***N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-241)**

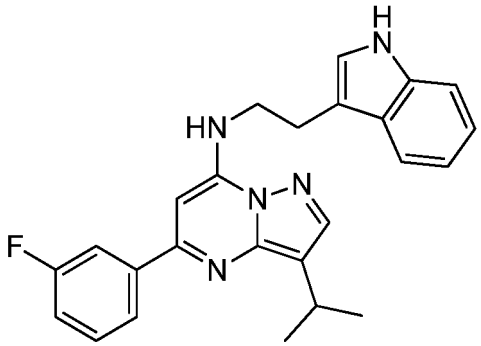


A una solución de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-(3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 167.31 µmol, 1 *eq*) en DCM (7.5 mL) se le añadió TFA (1.5 mL). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces y se agitó bajo atmósfera de N_2 a 20°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35 %-65%, 10 min). La fracción deseada se liofilizó para producir *N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-5-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (17.94 mg, 34.12 mol, 20.4% de rendimiento, 96.4% de pureza, 3HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 398.1 $[M+H]^+$.

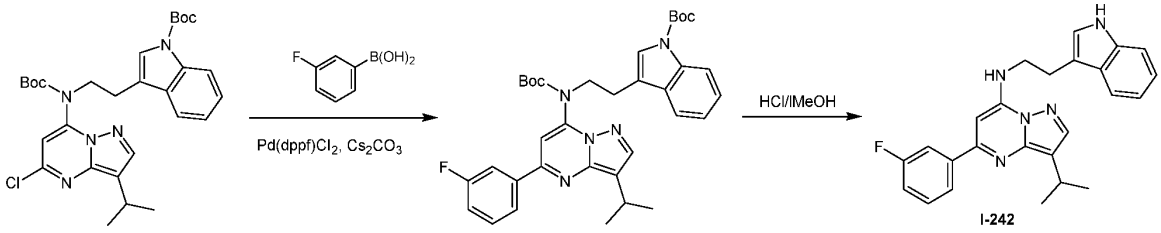
Ejemplo 186

Síntesis de I-242

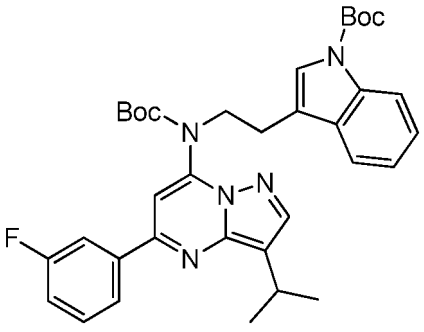


I-242

Esquema de reacción sintético:



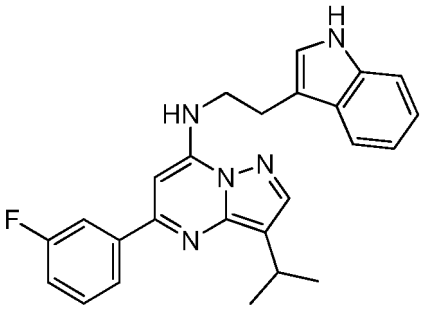
Paso 1: ***N*-(2-bromo-4,6-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo**



3-[2-[terc-Butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato

de terc-butilo (100 mg, 178.86) µmol, 1 *eq*), ácido (3-fluorofenil)borónico (75.08 mg, 536.57 µmol, 3 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (13.09 mg, 17.89 µmol, 0.1 *eq*), Cs_2CO_3 (174.82 mg, 536.57 µmol, 3 *eq*) y H_2O (2 mL) se recogieron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (6 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 1 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se diluyó con $NaHCO_3$ ac. (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(3-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 97.77 µmol, 54.7% de rendimiento, 60.0% de pureza) como un sólido café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.65-6.57 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.50-1.45 (m, 6H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 614.3 $[M+H]^+$.

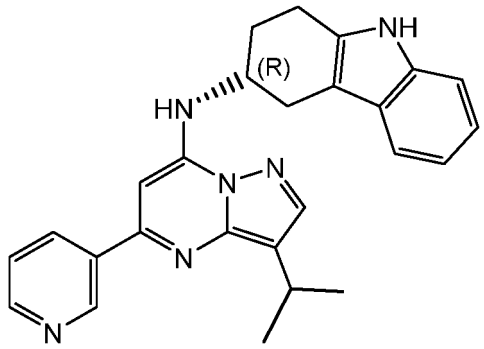
Paso 2: **5-(3-fluorofenil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-242)**



Una solución de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[5-(3-fluorofenil)-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 78.21 µmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (4 M, 3 mL, 153.43 *eq*) se agitó a 25°C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 min) seguido de liofilización para producir 5-(3-fluorofenil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (38.32 mg, 76.97 µmol, 98.4% de rendimiento, 97.7% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 414.2 $[M+H]^+$.

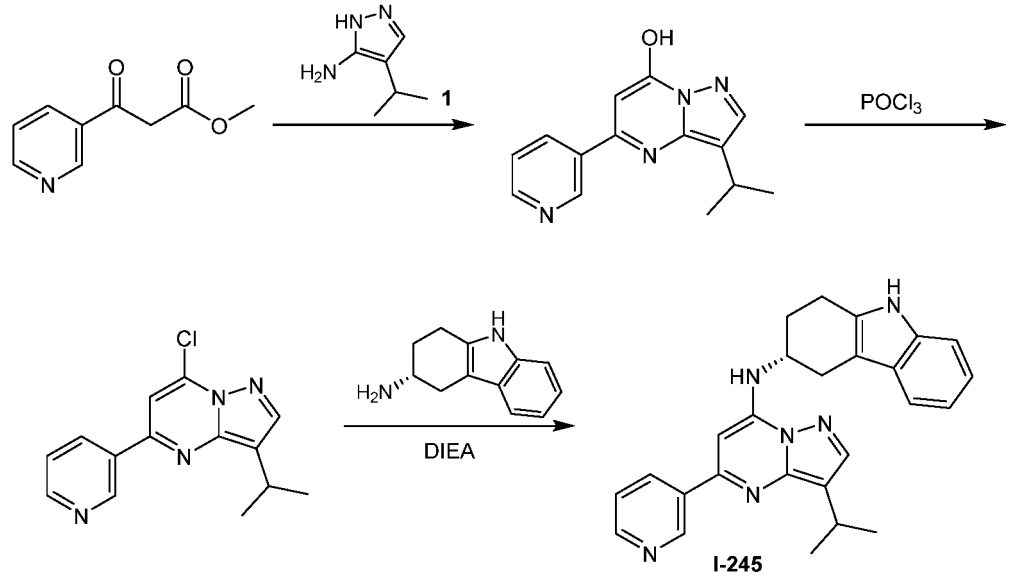
Ejemplo 187

Síntesis de I-245

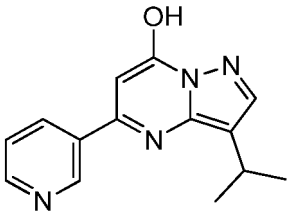


I-245

Esquema de reacción sintético:



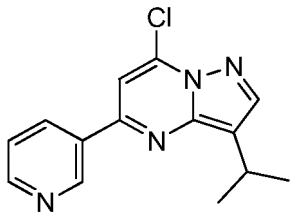
Paso 1: **3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol**



Una mezcla de 3-oxo-3-(3-piridil)propanoato de metilo (440 mg, 2.46 mmol, 1 *eq*) y 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-

amina (307.39 mg, 2.46 mmol, 1 *eq*) en AcOH (20 mL) se agitó a 120°C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (600 mg, 1.60 mmol, 65.3% de rendimiento, crudo, 2HOAC) como aceite café que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.19-9.17 (m, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.27 (td, *J* = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 255.1 $[M+H]^+$.

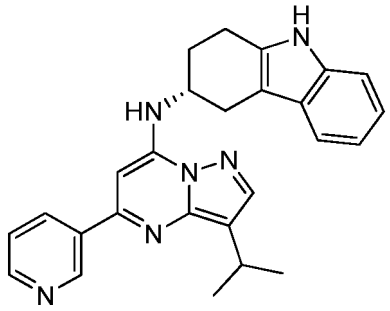
Paso 2: **7-cloro-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Una solución de 3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ol (600 mg, 1.60 mmol, 1 *eq*, 2HOAC) en $POCl_3$ (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se ajustó a pH a 7-8 con TEA. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.35) para producir 7-cloro-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 322.66 µmol, 20.1%

de rendimiento, 88.0% de pureza) como un sólido verde. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.46 (td, *J* = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.42 (td, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 273.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **(3*R*)-*N*-[3-Isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-245)**

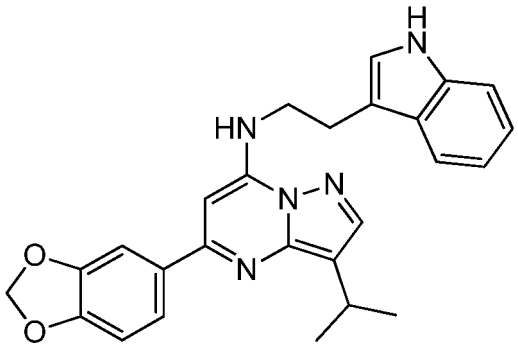


Una mezcla de 7-cloro-3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (60 mg, 193.60 µmol, 1 *eq*), (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (36.06 mg, 193.60 µmol, 1 *eq*) y DIEA (75.06 mg, 580.79 µmol, 101.16 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 por 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 42%-70%, 7 min) seguida de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[3-isopropil-5-(3-piridil)pirazolo[1,5-

a]pirimidin-7-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (40.65 mg, 76.42 µmol, 39.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl) como un sólido rojo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.17 (*J* = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (*J* = 5.3 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.41 (td, *J* = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 3.27 (*J* = 4.9 Hz, 1H), 3.13 (*J* = 9.7 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 3.1, 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 423.2 $[M+H]^+$.

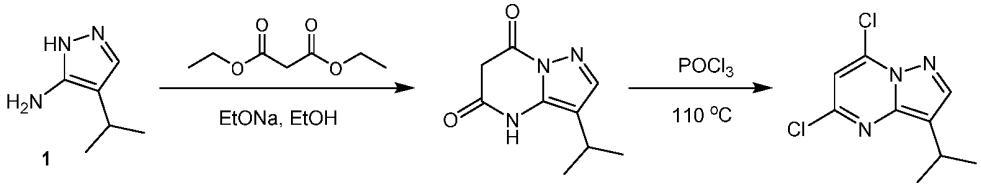
Ejemplo 188

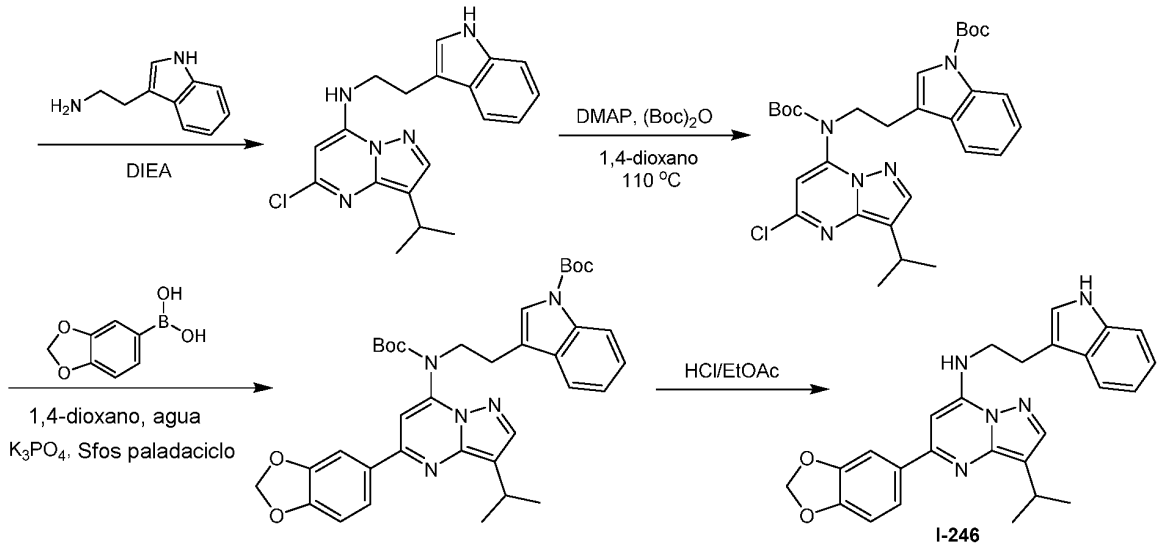
Síntesis de I-246



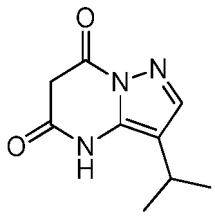
I-246

Esquema de reacción sintético:





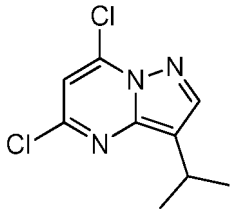
Paso 1: **3-isopropil-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diona**



Se añadió Na (367.33 mg, 15.98 mmol, 2 *eq*) a EtOH (25 mL) y la mezcla se agitó a 24°C durante 2 h. Se añadieron 4-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (1 g, 7.99 mmol, 1 *eq*) y propanodioato de dietilo (1.41 g, 8.79 mmol, 1.33 mL, 1.1 *eq*) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 80°C durante 5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se lavó con EtOH y se disolvió en agua (20 mL). Luego la solución se acidificó a pH = 1-2 con ácido clorhídrico concentrado en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir 3-isopropil-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diona (300 mg, 1.55 mmol, rendimiento del 19.4%, pureza del 100.0%)

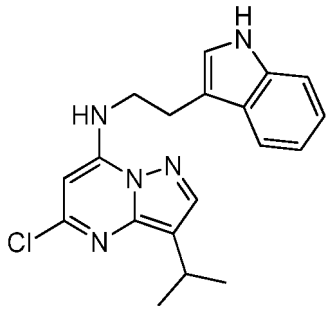
como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80-7.73 (m, 2H), 3.02 (td, *J* = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 194.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: **5,7-dicloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina**



Se añadió 3-isopropil-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5,7-diona (285 mg, 1.48 mmol, 1 *eq*) a $POCl_3$ (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 5/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.30) para producir 5,7-dicloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (300 mg, 1.30 mmol, 88.4% de rendimiento, 100.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 230.1, 232.1 $[M+H]^+$.

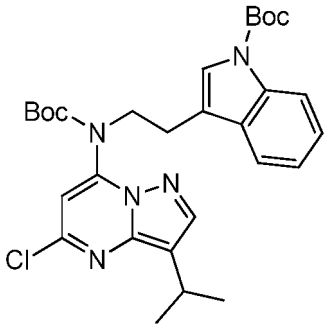
Paso 3: **5-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina**



A una solución de 5,7-dicloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (200 mg, 869.21 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (6 mL) se le añadieron DIEA (337.02 mg, 2.61 mmol, 454.20 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (167.11 mg, 1.04 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60) para producir 5-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (240 mg, 672.83 µmol, 77.4% de rendimiento, 99.2 % de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27- 7.22 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.71 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.33-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 354.1, 355.1 $[M+H]^+$.

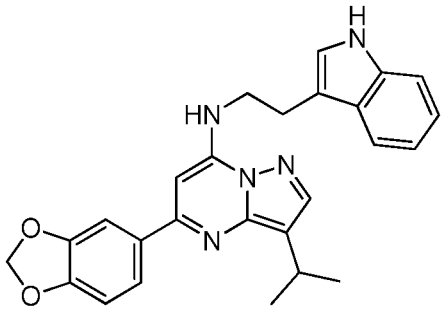
Paso 4: **3-[2-[terc-butoxicarbonil-(5-cloro-3-**

isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 5-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (120 mg, 336.42 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió DMAP (123.30 mg, 1.01 mmol, 3 *eq*) y $(Boc)_2O$ (183.56 mg, 841.04 µmol, 193.22 µL, 2.5 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75) para producir 3-[2-[terc-butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 262.33) µmol, 77.9% de rendimiento, 96.9% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32- 7.27 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.28 (td, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 554.3, 556.3 $[M+H]^+$.

Paso 5: **5-(1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (I-246)**

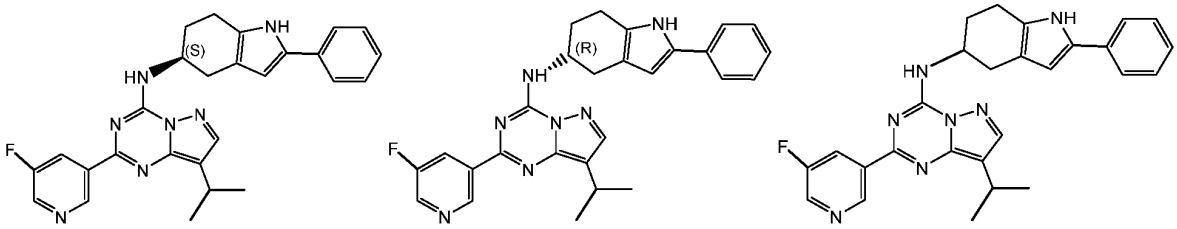


A una solución de 3-[2-[terc-butoxicarbonil-(5-cloro-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)amino]etil]indol-1-carboxilato de terc-butilo 100 mg, 174.88 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (2 mL) se le agregó K_3PO_4 (111.37 mg, 524.65 µmol, 3 *eq*), sfos paladaciclo (13.30 mg, 17.49 µmol, 0.1 *eq*) y ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico (87.06 mg, 524.65 µmol, 3 *eq*). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y se agitó a 110°C durante 1 hora en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se disolvió en DCM (1 mL) y se le añadió HCl/EtOAc (1 mL, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se ajustó a pH = 2 en un 10% ac. Solución de NaOH La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min).

La fracción deseada se liofilizó para producir 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-isopropil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (22.10 mg, 43.13 µmol, 25.1% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2 HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.99 -3.93 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 440.2 $[M+H]^+$.

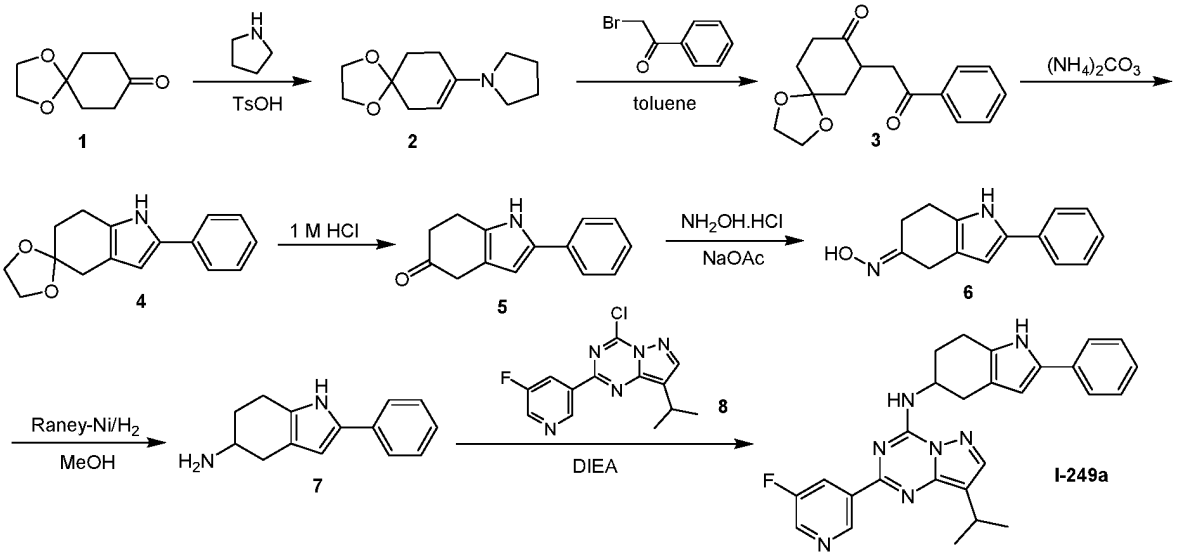
Ejemplo 189

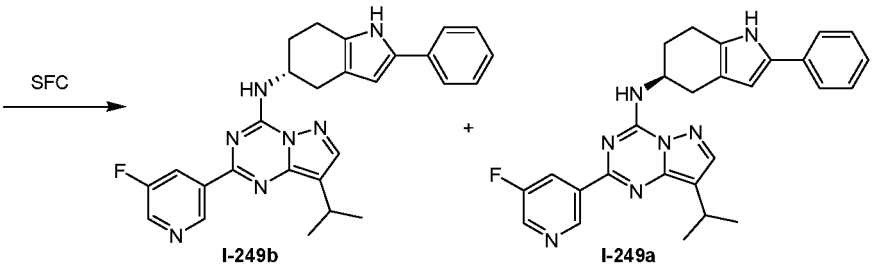
Síntesis de I-249a, I-249b e I-249c



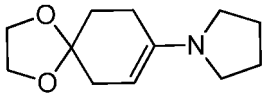
I-249a **I-249b** **I-249c**

Esquema de reacción sintético:



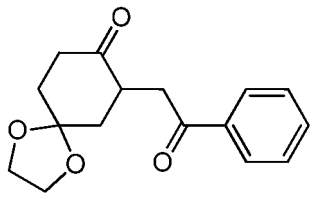


Paso 1: **1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)pirrolidina**



A una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (18 g, 115.25 mmol, 1 *eq*), TsOH (198.47 mg, 1.15 mmol, 0.01 *eq*) en tolueno (200 mL) se le añadió pirrolidina (12.30 g, 172.88 mmol, 14.43 mL, 1.5 *eq*) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró para producir 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)pirrolidina (24 g, 103.21 mmol, 89.6% de rendimiento, 90% de pureza) como un aceite café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.17 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H).

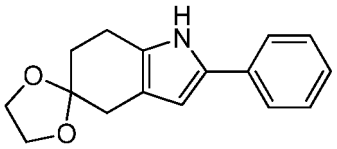
Paso 2: **7-fenacil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona**



Una solución de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-

il)pirrolidina (24 g, 103.21 mmol, 1 *eq*) en tolueno (200 mL) se calentó a reflujo bajo atmósfera de N_2 y se añadió lentamente 2-bromo-1-fenil-etanona (20.54 g, 103.21 mmol, 1 *eq*) en tolueno (60 mL). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 h en atmósfera de N_2. Luego se añadió H_2O (60 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 h más bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró y se le añadió agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4) para producir 7-fenacil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (13 g, 42.65 mmol, 41.3% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01-7.93 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.17-4.06 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 275.1 $[M+H]^+$.

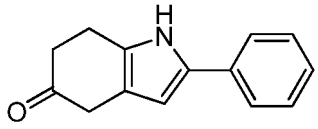
Paso 3: **2'-fenilespiro[1,3-dioxolano-2,5'-1,4,6,7-tetrahidroindol]**



Una mezcla de 7-fenacil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-

ona (5 g, 16.40 mmol, 1 *eq*) y $(NH_4)_2CO_3$ (5.00 g, 52.04 mmol, 5.56 mL, 3.17 *eq*) en tubo sellado se agitó a 110°C durante 2 h en atmósfera de N_2. A la mezcla se le añadió agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 2'-fenilespiro[1,3-dioxolano-2,5'-1,4,6,7-tetrahidroindol] (4 g, 14.10 mmol, 86.0% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido café. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07-7.86 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 256.1 $[M+H]^+$.

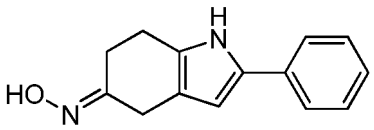
Paso 4: **2-fenil-1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona**



A una solución de 2'-fenilespiro[1,3-dioxolano-2,5'-1,4,6,7-tetrahidroindol] (3.9 g, 13.75 mmol, 1 *eq*) en acetona (30 mL) se le añadió HCl (1 M, 13.75 mL, 1 *eq*), la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se ajustó el pH a 7 con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (80 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3) para producir 2-fenil-

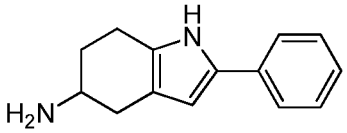
1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (0.7 g, 2.32 mmol, 16.9% de rendimiento, 70.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 212.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **oxima de 2-fenil-1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona**



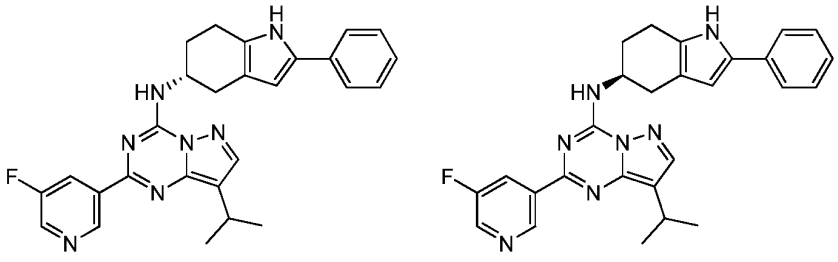
A una solución de 2-fenil-1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (600 mg, 1.99 mmol, 1 *eq*) en THF (15 mL) se le añadió NaOAc (244.64 mg, 2.98 mmol, 1.5 *eq*) y $NH_2OH.HCl$ (165.78 mg, 2.39 mmol, 1.2 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4) para producir oxima de 2-fenil-1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (350 mg, 1.24 mmol, 62.2% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido rojo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 227.1 $[M+H]^+$.

Paso 6: **2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina**



A una solución de oxima de 2-fenil-1,4,6,7-tetrahidroindol-5-ona (350 mg, 1.24 mmol, 1 *eq*) en MeOH (6 mL) se le añadió Raney-Ni (200 mg, 2.33 mmol, 1.89 *eq*) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h en atmósfera de H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para producir 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina (250 mg, 942.11 µmol, 76.1% de rendimiento, 80% de pureza) como un sólido negro café. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.50-7.46 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.86-2.63 (m, 3H), 2.30 (dd, *J* = 8.9, 14.8 Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 213.2 $[M+H]^+$.

Paso 7: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(5*R*)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-249b) y 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-*N*-[(5*S*)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-249a)**

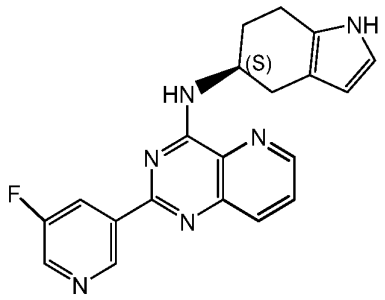


A una solución de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina (207.84 mg, 783.24 µmol, 1.2 *eq*) y DIEA (253.07 mg, 1.96 mmol, 341.07 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (15 mL) se le añadió 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (200 mg, 652.70 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.5) para producir el residuo que se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 40%-40%, min) para producir Pico 1 y Pico 2. El Pico 1 fue concentrado y purificado por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 75%-100%, 8 min), seguido de liofilización para producir un enantiómero (18.68 mg, 31.16 µmol, 4.8% de rendimiento, 96.249% de pureza, 3 HCl. SFC: Rt = 5.229 min, ee = 95.522%, $[\alpha]^{26.5}_D$ = +24.339, ($CHCl_3$, c = 0.1015 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (td, *J* = 2.2, 9.8 Hz, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 4H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 468.3 $[M+H]^+$. El pico 2 se concentró para producir un residuo que se disolvió

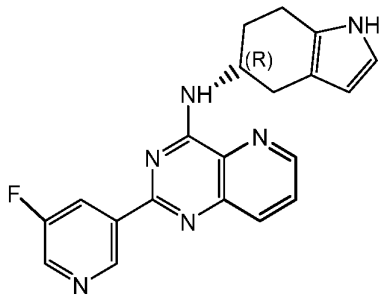
en MeCN (20 mL), solución de HCl 1 M (1.2 mL) y H_2O (40 mL), seguido de liofilización para producir el otro enantiómero (23.41 mg, 40.58 µmol, 6.2% rendimiento, 100% de pureza, 3 HCl. SFC: Rt = 6.074 min, ee = 100%, $[\alpha]^{26.5}_D$ = -26.002, ($CHCl_3$, c = 0.1002 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.90 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.23-8.04 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.92-2.66 (m, 4H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 468.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190

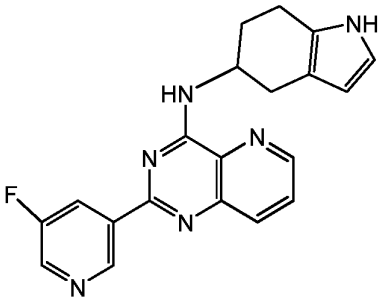
Síntesis de I-252a, I-252b e I-252c



I-252a

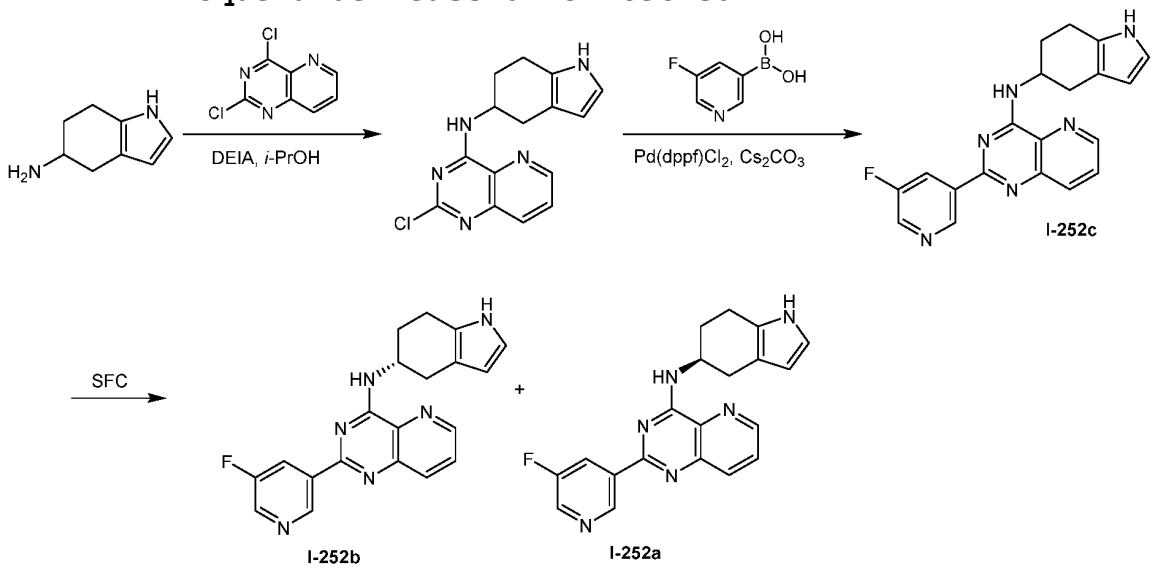


I-252b

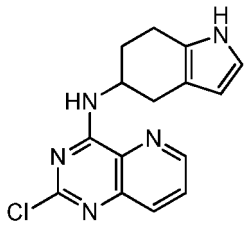


I-252c

Esquema de reacción sintético:



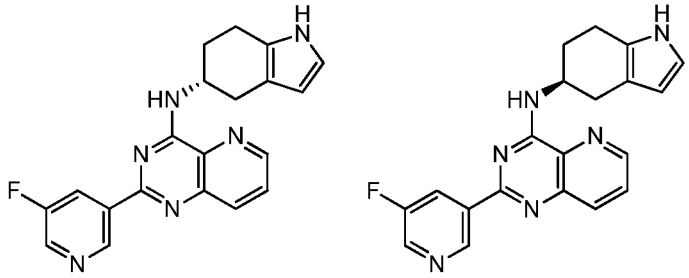
Paso 1: **2-cloro-*N*-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



Una mezcla de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (150 mg, 749.91 µmol, 1 *eq*), 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina (113.48 mg, 749.91 µmol, 1 *eq*) y DIEA (387.68 mg, 3.00 mmol, 522.48 µL, 4 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir el residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 3/1 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50) para producir 2-cloro -*N*-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (120 mg, 397.52

µmol, 53.0% de rendimiento, 99.3% de pureza) como un sólido amarillo RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 5.3, 15.3 Hz, 1H), 2.99-2.45 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 300.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (I-252b) y 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (I-252a)**

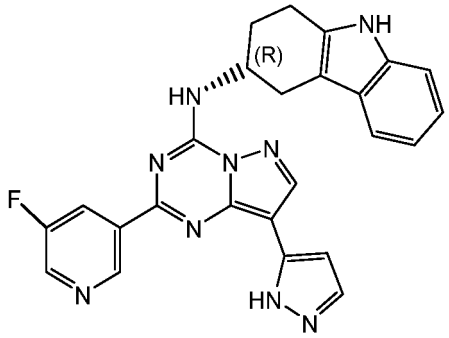


2-Cloro-*N*-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il)pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (120 mg, 397.52 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (168.04 mg, 1.19 mmol, 3 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (29.09 mg, 39.75 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (518.08 mg, 1.59 mmol, 4 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se recogieron en un tubo de microondas y se purgaron con atmósfera de N_2 durante 1 minuto. El tubo sellado se calentó a 110°C durante 1 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 1/1, TLC:

PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.40) para producir un residuo que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5 µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 40%-40%) para producir un enantiómero (19.36 mg, 52.04 µmol, 13.1% de rendimiento, 96.9 % de pureza, SFC: Rt = 4.040, ee = 100%, rotación óptica: $[\alpha]^{23.9}_D$ = -8.542 ($CHCl_3$, c = 0.075 g/100 mL)) como un sólido rojo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.15 (dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 4.9, 15.2 Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 3H), 2.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 361.2 $[M+H]^+$ y el otro enantiómero (17.54 mg, 47.86 µmol, 12.0% de rendimiento, 98.3% de pureza) como un sólido rojo (SFC: Rt = 4.941, ee = 100%, rotación óptica: $[\alpha]^{25.0}_D$ = +10.973 ($CHCl_3$, c = 0.054 g/100 mL)). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.2, 4.2 Hz, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.16 (dd, *J* = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 5.0, 15.0 Hz, 1H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 361.2 $[M+H]^+$.

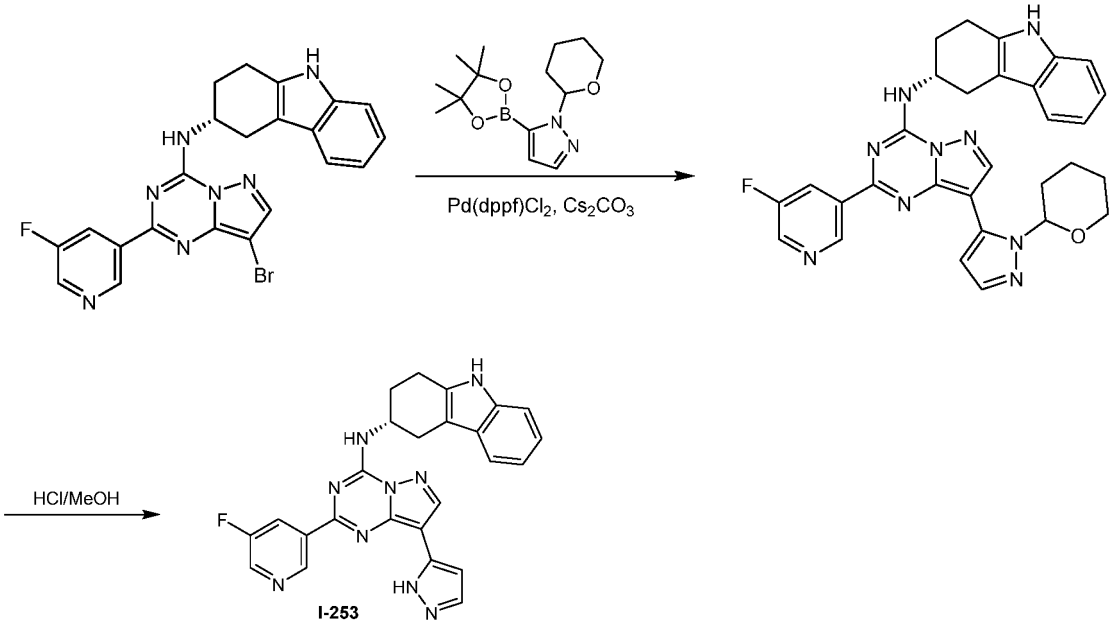
Ejemplo 191

Síntesis de I-253

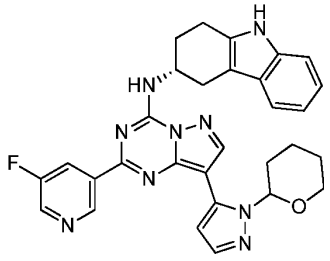


I-253

Esquema de reacción sintético:



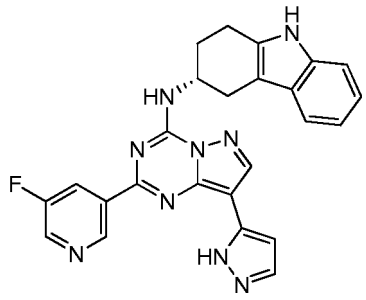
Paso 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-tetrahidropiran-2-ilpirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



(3*R*)-*N*-[8-Bromo-2-(5-fluoro-3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 202.79 µmol, 1 *eq*), Cs_2CO_3 (66.07 mg, 202.79 µmol, 1 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (148.39 mg, 202.79 µmol, 1 *eq*) y 1-tetrahidropiran-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (56.41 mg, 202.79 µmol, 1 *eq*) hasta un tubo de microondas en 1,4-dioxano (6 mL) y H_2O (2 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 30 minutos en microondas. La TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4) indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (a partir de PE/EA = 1/0 a 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4) para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-tetrahidropiran-2-ilpirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (70 mg, 122.27 µmol, 60.3% de rendimiento, 96.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.41-9.38 (m, 2H), 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.49-8.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66-5.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.89 (d, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 4H), 2.23 (br s, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.85-0.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H); ES-LCMS *m/z* 550.3

$[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-253)**

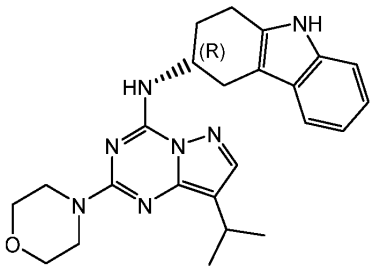


Una solución de (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(2-tetrahidropiran-2-ilpirazol-3-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (70 mg, 122.27 µmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (10 mL) se agitó a 15°C por 20 min. La mezcla de reacción se basificó con solución acuosa de $NaHCO_3$ hasta pH a 7-8, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (condición HCl; columna: Agela ASB 150*25 mm*5µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 53%-83%, 8 min) para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(1*H*-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (19.45 mg, 33.83 µmol, 27.7% de rendimiento, 100.0% de pureza, 3HCl, $[\alpha]^{26.4}_D$ = +13.329 (MeOH, c = 0.098 g/100 mL)) como un amarillo sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.29-9.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H),

8.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 -7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.89-4.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, *J* = 5.5, 14.8 Hz, 1H), 3.04-2.88 (m, 3H), 2.24-2.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 466.2 $[M+H]^+$.

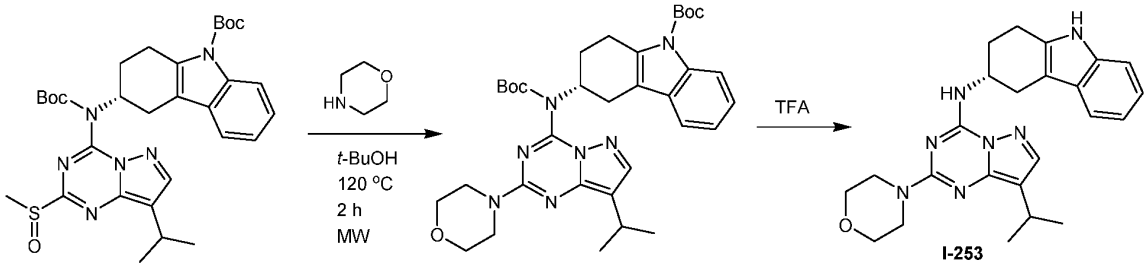
Ejemplo 192

Síntesis de I-254



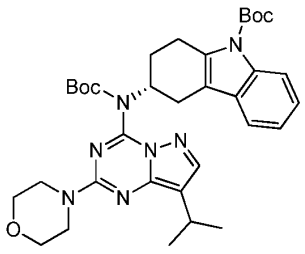
I-254

Esquema de reacción sintético:



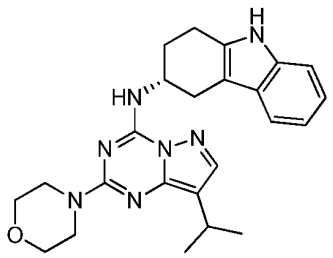
I-253

Paso 1: **(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



terc-Butil-(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfinil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato (100 mg, 156.06 µmol, 1 *eq*) y morfolina (40.79 mg, 468.17 µmol, 41.20 µL, 3 *eq*) en *t*-BuOH (4 mL) se introdujeron en un tubo de microondas y se purgaron con N_2 durante 1 min. El tubo sellado se calentó a 120°C durante 2 h en microondas. La mezcla de reacción se concentró para producir (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 142.46 µmol, 91.3% de rendimiento, 90% de pureza) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 6.7, 13.9 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.79-3.74 (m, 8H), 3.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 632.3 $[M+H]^+$.

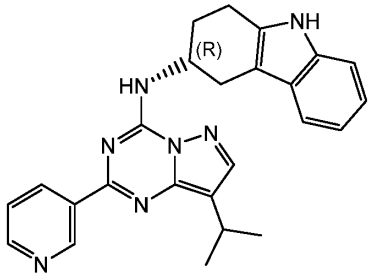
Paso 2: **(3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-254)**



A una solución de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 142.46 µmol, 1 *eq*) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 94.81 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 50%-80%, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-morfolino-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (28.19 mg, 59.32 µmol, 41.6% de rendimiento, 98.5% de pureza, HCl, $[\alpha]^{24.7}_{D}$ = +84.327, MeOH, c = 0.074 g/100 mL) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 432.3 $[M+H]^+$.

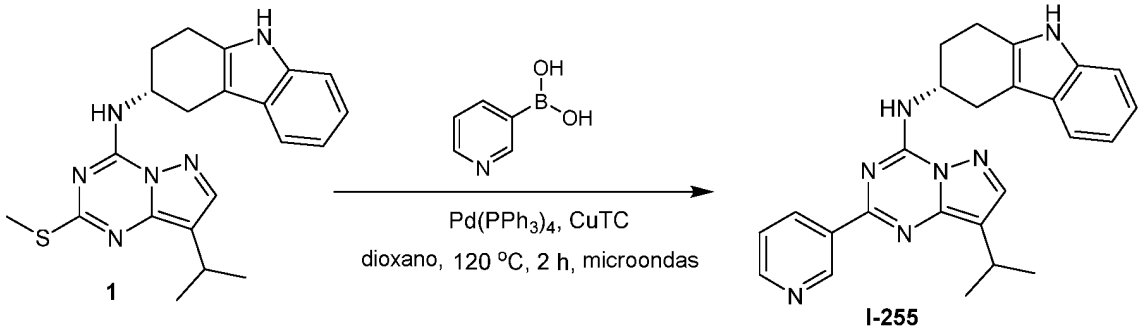
Ejemplo 193

Síntesis de I-255

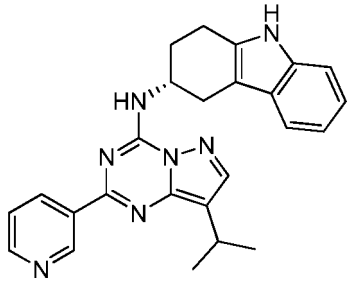


I-255

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-255)**

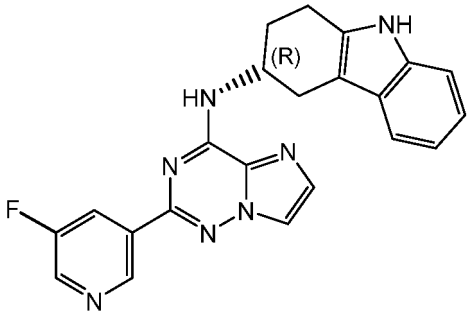


(3*R*)-*N*-(8-Isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 242.03 µmol, 1 *eq*), ácido 3-piridilborónico (89.25 mg, 726.08 µmol, 3 *eq*), $Pd(PPh_3)_4$ (27.97 mg, 24.20 µmol, 0.1 *eq*) y tiofeno-2-carboniloxi-cobre (138.46 mg, 726.08 µmol, 3 *eq*) en 1,4-dioxano (3 mL) se recogieron en un tubo de microondas y se purgaron con N_2 durante 1 minuto. El tubo sellado se calentó a 120°C durante 2 h en microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 35%- 65%, 8 min) dos veces, seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[8-

isopropil-2-(3-piridil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (28.39 mg, 56.08 µmol, 23.2% de rendimiento, 98.1% de pureza, 2 HCl, $[\alpha]^{25.1}_{D}$ = +34.261 (MeOH, c = 0.071 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.69 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.90 -4.88 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.13-2.90 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 424.3 $[M+H]^+$.

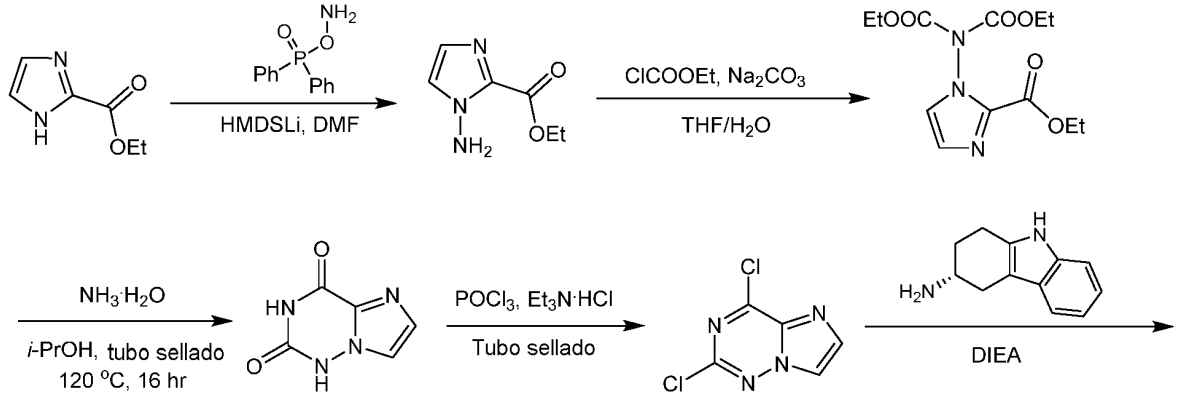
Ejemplo 194

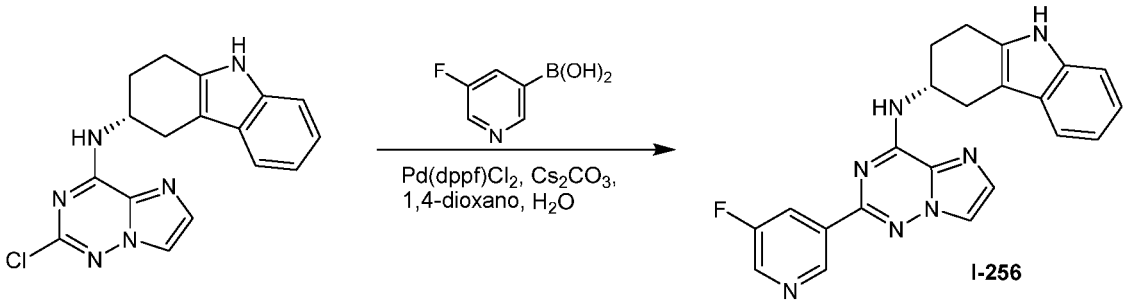
Síntesis de I-256



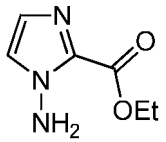
I-256

Esquema de reacción sintético:



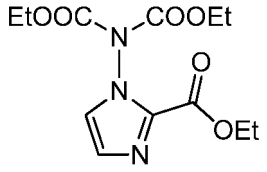


Paso 1: **1-aminoimidazol-2-carboxilato de etilo**



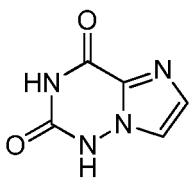
A una solución de 1*H*-imidazol-2-carboxilato de etilo (1 g, 7.14 mmol, 1 *eq*) en DMF (80 mL) enfriada a -10°C se le añadió LiHMDS (1 M, 7.85 mL, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a -10°C durante 0.5 h. A la mezcla se le añadió *N*-difenilfosforilhidroxilamina (1.83 g, 7.85 mmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 11.5 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH4Cl (50 mL) a -10°C. La mezcla se concentró y al residuo se le añadió EtOAc (100 mL). Después de la filtración, se lavó con EtOAc (50 mL x 3), el filtrado se concentró para producir 1-aminoimidazol-2-carboxilato de etilo (3 g, crudo) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36-1.33 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 156.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **1-[bis(etoxicarbonil)amino]imidazol-2-carboxilato de etilo**



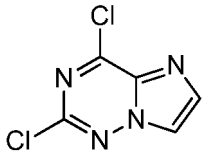
A una solución de 1-aminoimidazol-2-carboxilato de etilo (5.3 g, 17.08 mmol, 1 *eq*) en THF (80 mL) y H_2O (80 mL) se le añadió Na_2CO_3 (12.67 g, 119.56 mmol, 7 *eq*) y carbonoclorhidrato de etilo. (8.47 g, 78.05 mmol, 7.43 mL, 4.57 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 2 h. A la mezcla se le añadió H_2O (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6) para producir 1-[bis(etoxicarbonil)amino]imidazol-2-carboxilato de etilo (2.69 g, 6.29 mmol, 36.8% de rendimiento, 70% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.44-4.33 (m, 4H), 4.19-4.08 (m, 2H), 1.39 (td, *J* = 7.3, 16.3 Hz, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 300.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **1*H*-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4-diona**



Una solución de 1-[bis(etoxicarbonil)amino]imidazol-2-carboxilato de etilo (2.1 g, 4.91 mmol, 1 *eq*) y $NH_3.H_2O$ (97.50 g, 778.99 mmol, 107.14 mL, 158.59 *eq*) en *i*-PrOH (20 mL) se agitó en un tubo sellado a 120°C durante 16 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió PE/MeOH (10/1, 50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la filtración, se lavó con PE/MeOH (10/1, 15 mL), la torta del filtro se secó al vacío. El producto bruto (1 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM/MeOH = 10/1 a 1/2, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3) para producir 1*H*-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4-diona (0.9 g, 96.4% de rendimiento, 80.0% de pureza). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H).

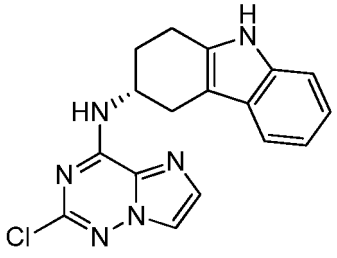
Paso 4: **2,4-dicloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazina**



Una mezcla de 1*H*-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-2,4-diona (500 mg, 2.63 mmol, 1 *eq*), *N*,*N*-dietiletanamina, clorhidrato (723.95 mg, 5.26 mmol, 2 *eq*) y $POCl_3$ (87.18 g, 568.57 mmol, 52.84 mL, 216.21 *eq*) se agitó en un tubo sellado a 120°C durante 24 h. La mezcla se concentró y al residuo se le añadió DCM (30 mL). La mezcla se vertió en agua helada (50 mL), se extrajo con DCM (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir 2,4-

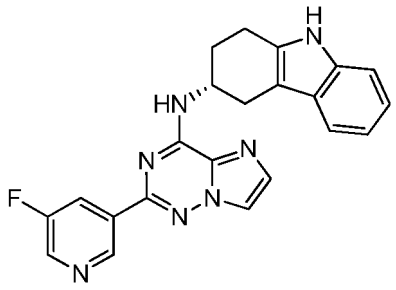
dicloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (400 mg, 1.27 mmol, 48.3 % de rendimiento, 60% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 189.2, 191.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: **(3*R*)-*N*-(2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol -3-amina**



Una mezcla de 2,4-dicloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (400 mg, 1.27 mmol, 1 *eq*), DIEA (492.34 mg, 3.81 mmol, 663.53 µL, 3 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (236.51 mg, 1.27 mmol, 1 *eq*) en CH_3CN (15 mL) se agitó a 70°C durante 6 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 5/1 a 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4) para producir (3*R*)-*N*-(2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (220 mg, 636.38 µmol, 50.1% de rendimiento, 98.0% pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 4.9, 15.7 Hz, 1H), 2.98 -2.80 (m, 3H), 2.29-2.17 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 339.1 $[M+H]^+$.

Paso 6: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-256)**

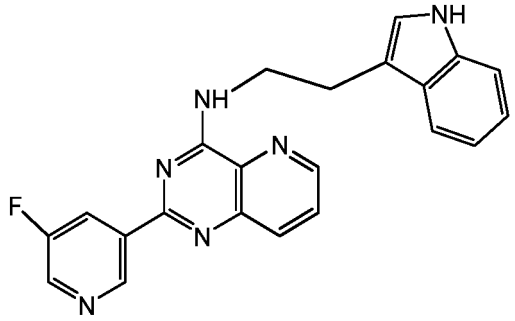


Una mezcla de (3*R*)-*N*-(2-cloroimidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 289.26 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (81.52 mg, 578.52 µmol, 2 *eq*), Cs_2CO_3 (282.74 mg, 867.78 µmol, 3 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (21.17 mg, 28.93 µmol, 0.1 *eq*) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se agitó a 110°C durante 2 h en atmósfera de N_2. Después de la filtración, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3) para producir (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (60.97 mg, 152.65 µmol, 52.8% de rendimiento, 100% de pureza, $[\alpha]^{26.9}_D$ = +9.272 (MeOH, c = 0.101 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (td, *J* = 2.1, 9.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.97 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (dd, *J* = 7.2, 15.3 Hz, 1H),

2.40-2.32 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 399.9 $[M+H]^+$.

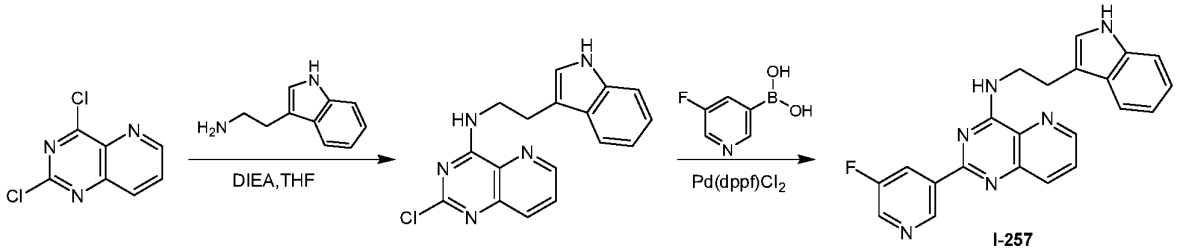
Ejemplo 195

Síntesis de I-257

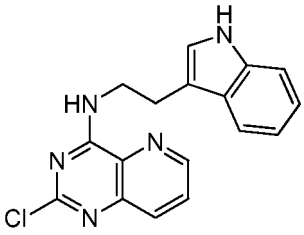


I-257

Esquema de reacción sintético:



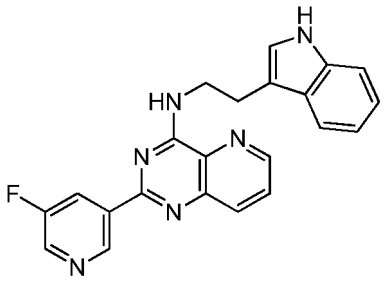
Paso 1: **2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina**



A una solución de 2,4-dicloropirido[3,2-*d*]pirimidina (100 mg, 499.94 µmol, 1 *eq*) en THF (3 mL) se le añadió DIEA (193.84 mg, 1.50 mmol, 261.24 µL, 3 *eq*) y 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (88.11 mg, 549.93 µmol, 1.1 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró

a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.2) para producir 2-cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (90 mg, 271.57 µmol, 54.3% de rendimiento, pureza del 97.7%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (dd, *J* = 1.3, 4.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 324.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (I-257)**

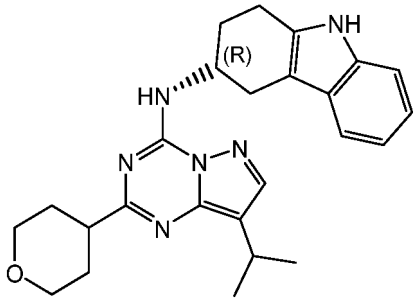


2-Cloro-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (50 mg, 150.87 µmol, 1 *eq*), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (25.51 mg, 181.05 µmol, 1.2 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2$ (11.04 mg, 15.09 µmol, 0.1 *eq*) y Cs_2CO_3 (147.47 mg, 452.62 µmol, 3 *eq*) se recogieron en un tubo de microondas en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (1 mL). El tubo sellado se calentó a 110°C durante 0.5 h en microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las

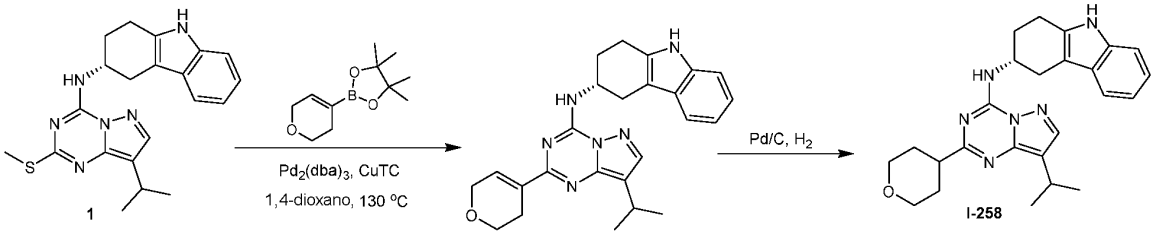
capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 45%-75%, 8 min), seguido de liofilización para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (24.02 mg, 51.42 µmol, 34.1% de rendimiento, 97.9% de pureza, 2HCl) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 9.01 (dd, *J* = 1.3, 4.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 4.3, 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H); ES-LCMS *m/z* 385.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196

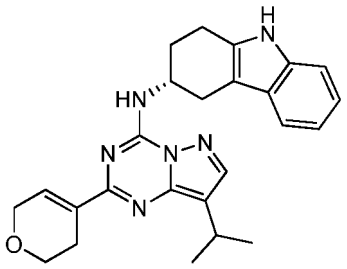
Síntesis de I-258



Esquema de reacción sintético:



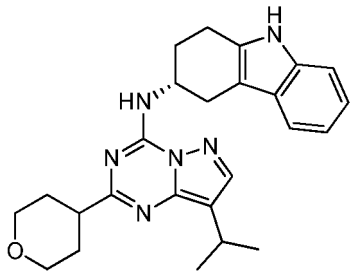
Paso 1: **(3*R*)-*N*-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



Una solución agitada de (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (300 mg, 703.15 µmol, 1 *eq*) y 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (443.15 mg, 2.11 mmol, 3 *eq*) en 1,4-dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 y luego se agregó tiofeno-2-carboniloxicobre (268.17 mg, 1.41 mmol, 2 *eq*) y $Pd_2(dba)_3$ (64.39 mg, 70.31 µmol, 0.1 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 100/1 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55) para

producir (3*R*)-*N*-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (60 mg, 127.97 µmol, 18.2% de rendimiento, 91.4% de pureza) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.00 -2.91 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 8.9, 15.0 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

Paso 2: **(3*R*)-*N*-(8-Isopropil-2-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-258)**

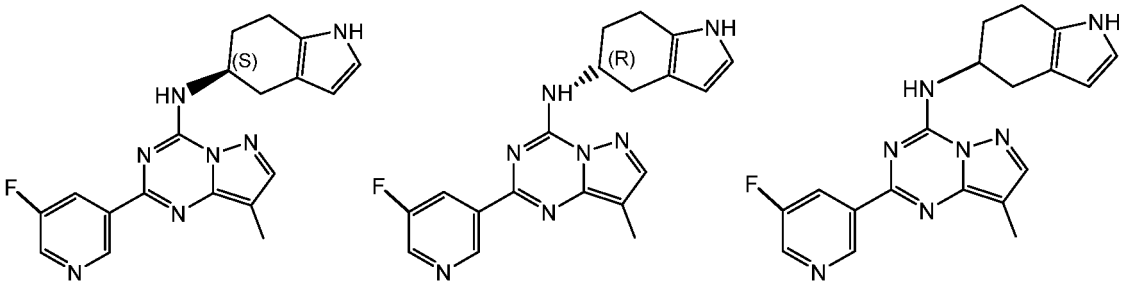


A una solución agitada de (3*R*)-*N*-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (55 mg, 117.31 µmol, 1 *eq*) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (0.1 g, 10% en peso). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 5 h en atmósfera de H_2 a 1.05 kg/cm^2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa

(condición de HCl; columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 55%-85%, 8 min). La fracción deseada se liofilizó para producir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-tetrahidropiran-4-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (16.60 mg, 36.74 µmol, 31.3% de rendimiento, 95.3% de pureza, $[\alpha]^{25.0}_{D}$ = +9.739 (MeOH, c = 0.098 g/100 mL)) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 2.0, 11.5 Hz, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.10-2.88 (m, 4H), 2.39-2.20 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 431.3 $[M+H]^+$.

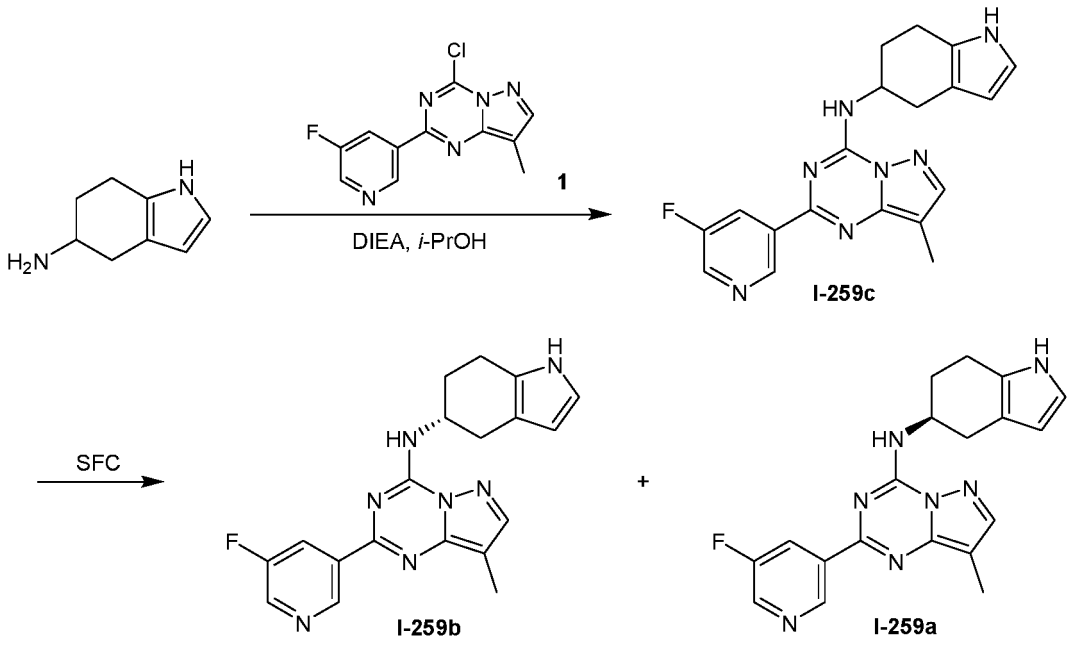
Ejemplo 197

Síntesis de I-259a, I-259b e I-259c

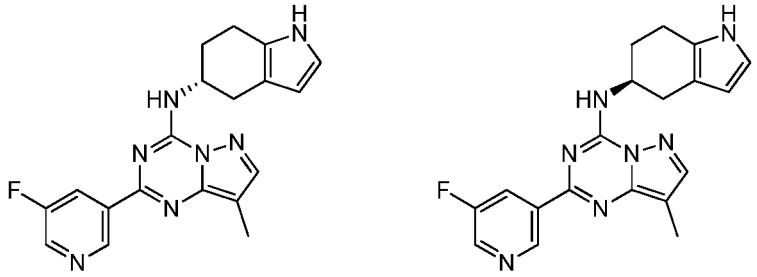


I-259a **I-259b** **I-259c**

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-259b) y 2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-il]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-amina (I-259a)**



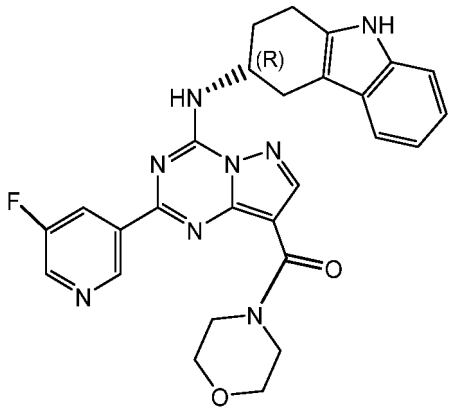
Una mezcla de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-metil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (100 mg, 379.28 µmol, 1 *eq*), 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-5-amina (56.82 mg, 417.21 µmol, 1.1 *eq*) y DIEA (147.06 mg, 1.14 mmol, 198.19 µL, 3 *eq*) en *i*-PrOH (3 mL) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de

reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60) para producir producto bruto que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*50 mm, 10 um); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O/IPA]; B%: 40%-40%) para producir Pico 1 y Pico 2. El Pico 1 se concentró a presión reducida para producir un residuo que se disolvió en MeCN (20 mL) y H_2O (40 mL) y se liofilizó para producir un enantiómero (20.50 mg, 56.41 µmol, 14.9% de rendimiento, 100.0% de pureza, SFC: Rt = 1.488, ee = 100%, $[\alpha]^{26.1}_D$ = -32.731 ($CHCl_3$, c = 0.108 g/100 mL)) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 4.8, 15.2 Hz, 1H), 2.88-2.71 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (dq, *J* = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. El Pico 2 se concentró a presión reducida para producir un residuo que se disolvió en MeCN (20 mL) y H_2O (40 mL) y se liofilizó para producir el otro enantiómero (19.32 mg, 53.17 µmol, 14.0% de rendimiento, 100.0% de pureza, SFC: Rt = 1.691, ee = 100%, $[\alpha]^{26.0}_D$ = + 10.595 ($CHCl_3$, c = 0.102 g/100 mL)) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.51 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66

(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.87 -2.73 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H); ES-LCMS m/z 364.2 $[M+H]^+$.

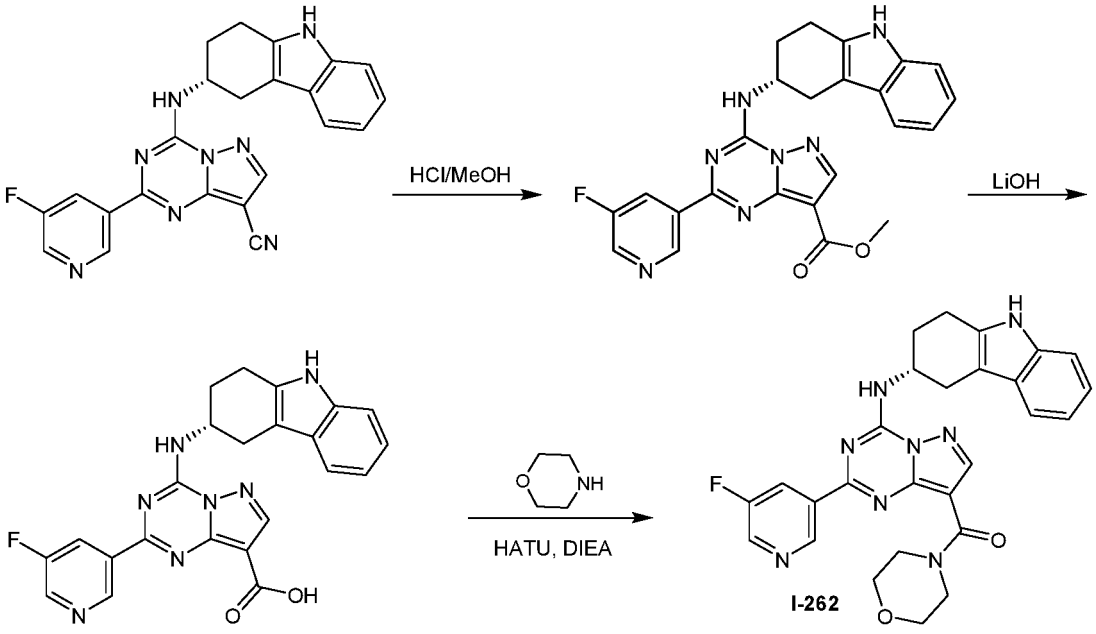
Ejemplo 198

Síntesis de I-262



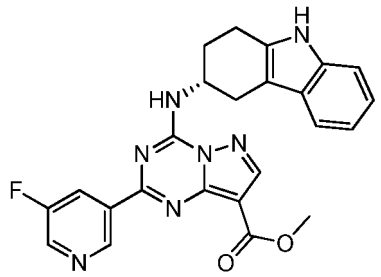
I-262

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-**

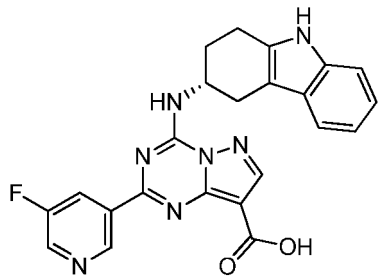
a][1,3,5]triazin-8-carboxilato de metilo



Una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carbonitrilo (200 mg, 335.51 µmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (4 M, 10 mL) se agitó a 70°C durante 12 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se inactivó mediante la adición de agua (50 mL), se ajustó el pH a 9 mediante $NaHCO_3$ acuoso, se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/2, R_f = 0.53) para producir 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carboxilato de metilo (50 mg, 96.84 µmol, 28.8% de rendimiento, 88.6% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.57 (br s, 1H), 8.67-8.48 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.39 (dd, *J* = 4.8, 15.3 Hz, 1H), 3.09-2.97

(m, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 458.2 $[M+H]^+$.

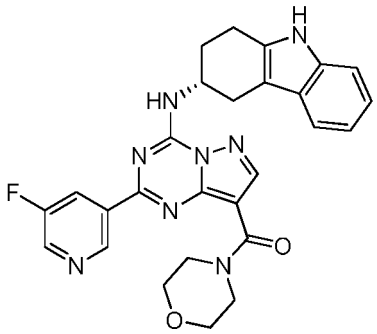
Paso 2: **ácido 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carboxílico**



A una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1.5 -*a*][1,3,5]triazin-8-carboxilato de metilo (140 mg, 306.04 µmol, 1 *eq*) en THF (2 mL), MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió LiOH (73.29 mg, 3.06 mmol, 10 *eq*) y se agitó a 50°C durante 12 h. La solución se ajustó a pH 6 por solución acuosa de HCl 2 N, se concentró para producir ácido 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carboxílico (120 mg, 187.00 µmol, rendimiento 61.1%, pureza 69.1%) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.69 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.08-6.89 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-2.88 (m, 3H), 2.53-2.08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 444.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: **[2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-**

tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-morfolino-metanona (I-262)

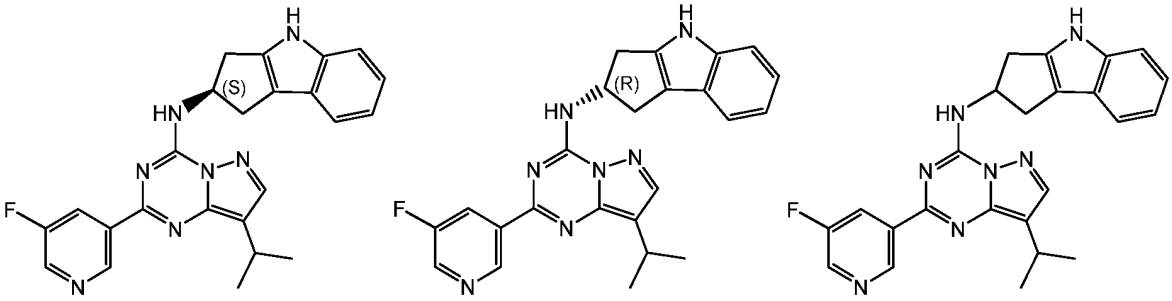


A una solución de ácido 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1.5-*a*][1,3,5]triazin-8-carboxílico (50 mg, 77.91 µmol, 1 *eq*), morfolina (20.36 mg, 233.74 µmol, 20.57 µL, 3 *eq*) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (35.55 mg, 93.50 µmol, 1.2 *eq*) y TEA (23.65 mg, 233.74 µmol, 32.53 µL, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 12 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mL), se extrae con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: DuraShell 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (0.05 % HCl)-ACN]; B%: 32%-62%, 7 min), seguido de liofilización para producir [2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-il]-morfolino-metanona (15.18 mg, 25.93 µmol, 33.2% rendimiento, 100% de pureza, 2HCl, $[\alpha]^{24.3}_{D}$ = +20.863 (MeOH, c = 0.059 g/100 mL))

como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.81 (s, 8H), 3.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.17-2.91 (m, 3H), 2.46-2.23 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 513.3 $[M+H]^+$.

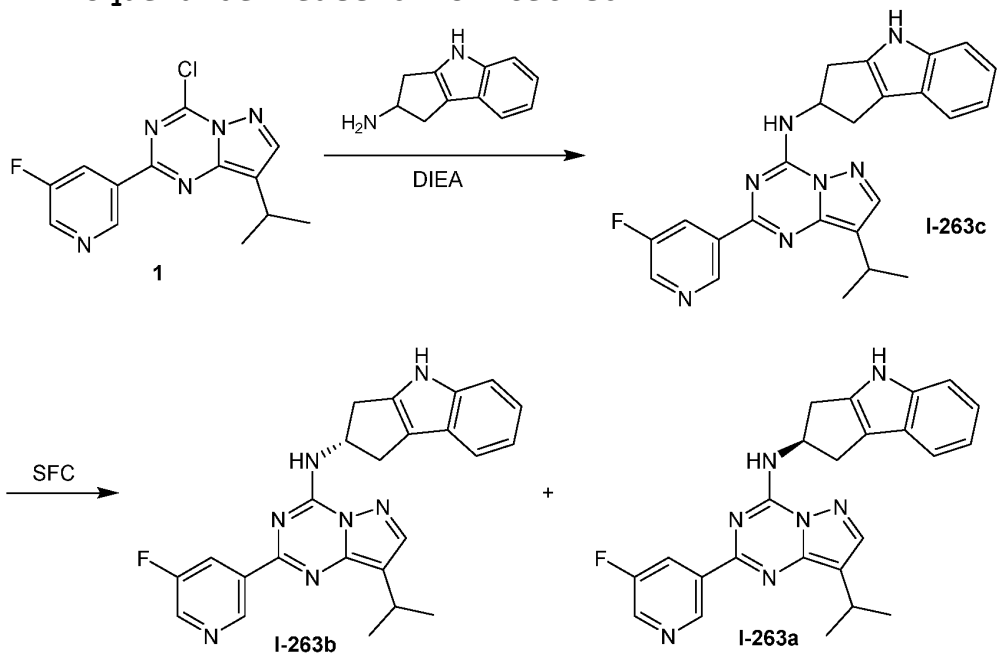
Ejemplo 199

Síntesis de I-263a, I-263b e I-263c

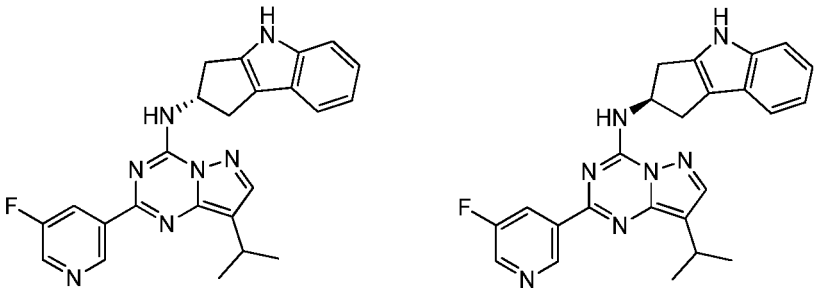


I-263a **I-263b** **I-263c**

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **(2S)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-amina (I-263a) y (2R)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-amina (I-263b)**

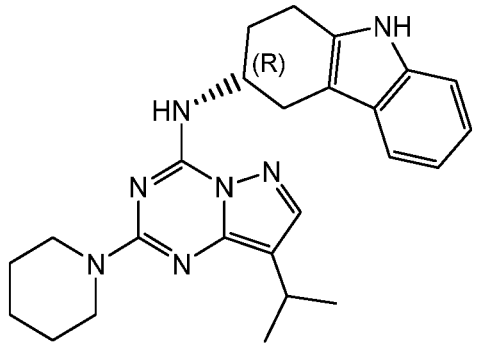


A una solución de 4-cloro-2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (120 mg, 391.62 µmol, 1 *eq*) y 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-amina (67.45 mg, 391.62 µmol, 1 *eq*) en *i*-PrOH (10 mL) se le añadió DIEA (404.91 mg, 3.13 mmol, 545.71 µ) L, 8 *eq*). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h y se concentró para producir *N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-isopropil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-amina (120 mg, 274.65 µmol, 70.1% de rendimiento, 97.8% de pureza) que se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm, 5µm); fase móvil: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 40%-40%) para producir el pico 1 y el pico 2. El pico 1 se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 68%-98%, 8 min). La fracción deseada se

liofilizó para producir un enantiómero (31.51 mg, 62.97 µmol, 16.1% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 5.092, ee = 99.41%, $[\alpha]^{24.5}_{D}$ = + 37.706 (MeOH, c = 0.093 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.94 (s, 1H), 9.43-9.40 (m, 2H), 8.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.03 (dd, *J* = 6.6, 13.9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 428.2 $[M+H]^{+}$. El pico 2 se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 68%-98%, 8 min). La fracción deseada se liofilizó para producir el otro enantiómero (24.54 mg, 49.04 µmol, 12.5% de rendimiento, 100.0% de pureza, 2HCl, SFC: Rt = 6.749, ee = 99.76%, $[\alpha]^{24.6}_{D}$ = - 41.018 (MeOH, c = 0.087 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.93 (s, 1H), 9.43-9.40 (m, 2H), 8.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, *J* = 7.0, 15.1 Hz, 2H), 5.67-5.60 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, *J* = 7.2, 14.1 Hz, 2H), 3.04-2.99 (dd, *J* = 6.4, 13.9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 428.2 $[M+H]^{+}$.

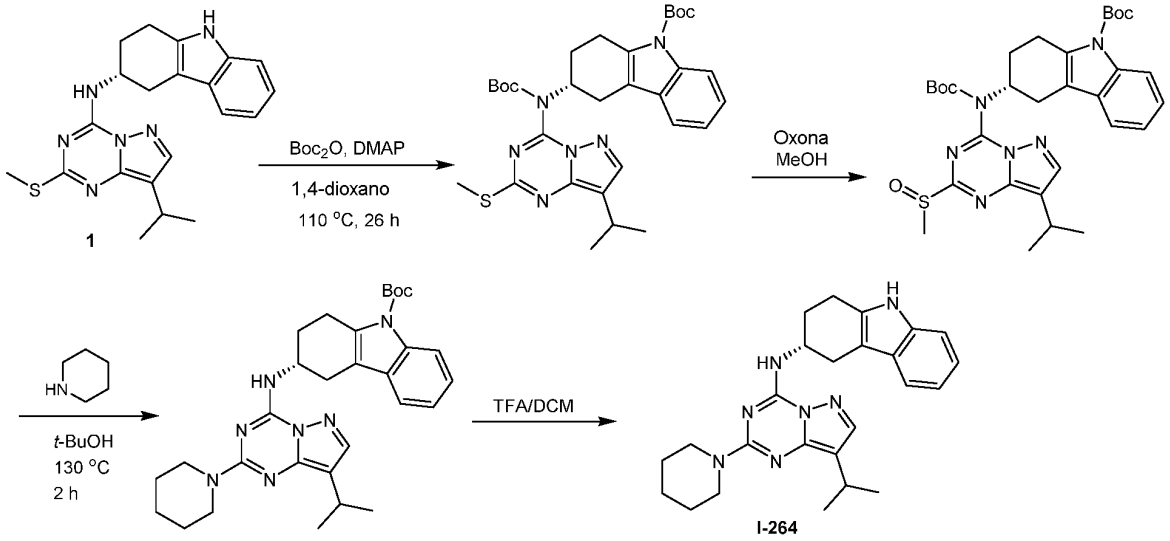
Ejemplo 200

Síntesis de I-264

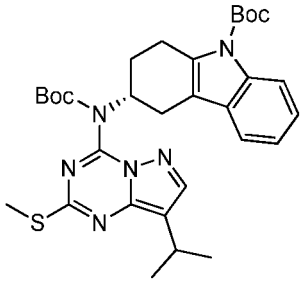


I-264

Esquema de reacción sintético:



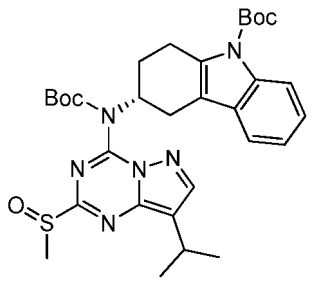
Paso 1: **(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-

metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (300 mg, 726.08 µmol, 1 *eq*) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadió DMAP (266.12 mg, 2.18 mmol, 3 *eq*) y Boc_2O (950.78 mg, 4.36 mmol, 1.00 mL, 6 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante 10 h. A la mezcla se le añadió Boc_2O (950.78 mg, 4.36 mmol, 1.00 mL, 6 *eq*). La mezcla se agitó a 110°C durante otras 16 h. La mezcla se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE puro a PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7) para producir (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 637.71 µmol, 87.8% de rendimiento, 90.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10-8.04 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.33-2.97 (m, 5H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 593.3 $[M+H]^+$.

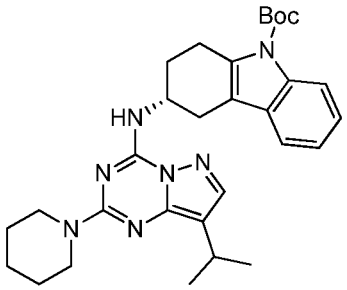
Paso 2: **(3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfinil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 607.34 µmol, 1 *eq*) en MeOH (20 mL) se le añadió oxona (373.37 mg, 607.34 µmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 15°C durante 3 h. Después de filtrar, a la filtración se le añadió EtOAc (80 mL) y se inactivó mediante la adición con solución saturada de Na_2SO_3 (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 10/1 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.2) para producir (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfinil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 403.70 µmol, 66.5% de rendimiento, 98.3% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.40 (td, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 3.34-3.01 (m, 4H), 2.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.45-1.29 (m, 15H); ES-LCMS *m/z* 631.3 $[M+Na]^+$.

Paso 3: **(3*R*)-3-[[8-isopropil-2-(1-piperidil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-**

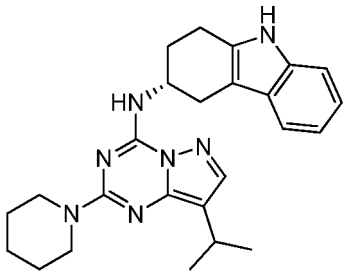
tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo



Una solución de (3*R*)-3-[terc-butoxicarbonil-(8-isopropil-2-metilsulfinil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 161.48 µmol, 1 *eq*) y piperidina (172.44 mg, 2.03 mmol, 0.2 mL, 12.54 *eq*) en *t*-BuOH (1 mL) se irradió y agitó a 120°C durante 2 h bajo microondas. La mezcla se concentró para producir (3*R*)-3-[[8-isopropil-2-(1-piperidil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 137.44 µmol, 85.1% de rendimiento, 91.0% de pureza) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.27-3.14 (m, 3H), 3.02 (td, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 7.7, 14.6 Hz, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.54-1.39 (m, 12H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 530.4 $[M+H]^+$.

Paso 4: **(3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-(1-**

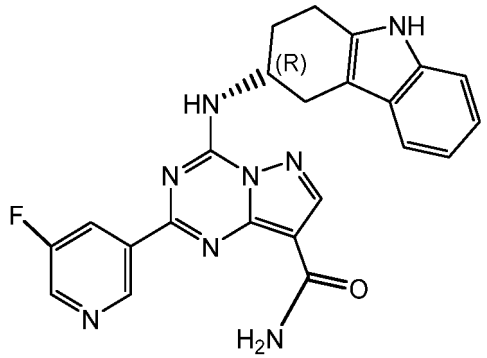
piperidil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-264)



Una solución de (3*R*)-3-[[8-isopropil-2-(1-piperidil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]amino]-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 137.44 µmol, 1 *eq*) y TFA (1.12 g, 9.83 mmol, 728.00 µL, 71.54 *eq*) en DCM (5 mL) se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Agela ASB 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (HCl 0.05%)-ACN]; B%: 50%-80%, 8 min), seguido de liofilización para producir (3*R*)-*N*-[8-isopropil-2-(1-piperidil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (34.59 mg, 71.55 µmol, 52.1% de rendimiento, 96.4% de pureza, HCl; Rotación óptica: $[\alpha]^{22.2}_{D}$ = + 82.409, (MeOH, c = 0.096 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 2H), 1.74 (br s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 430.3 $[M+H]^+$.

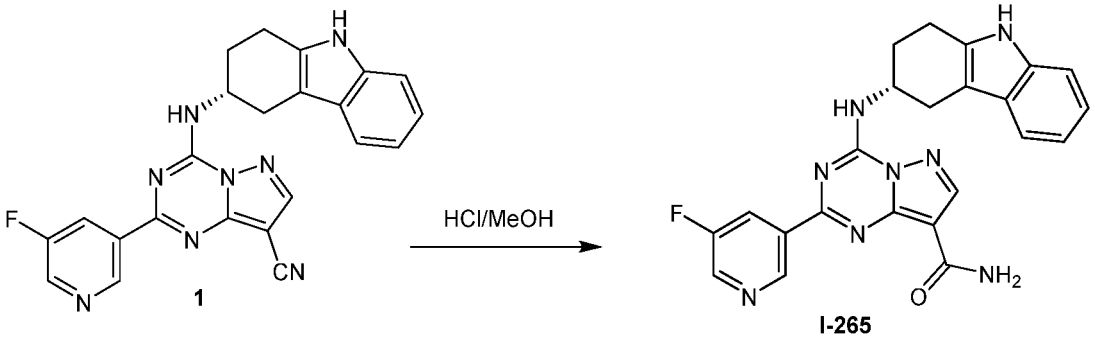
Ejemplo 201

Síntesis de I-265

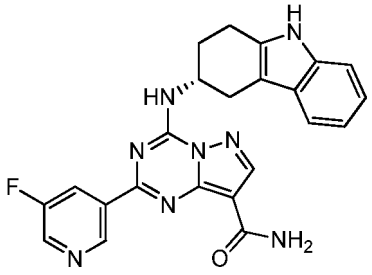


I-265

Esquema de reacción sintético:



Paso 1: **2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carboxamida (I-265)**

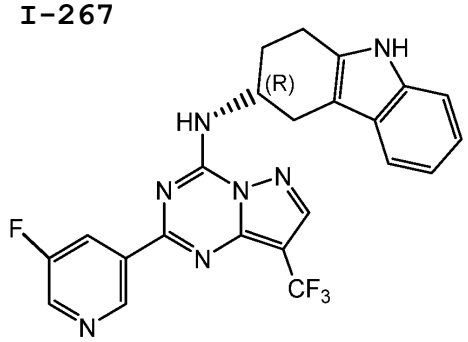


Una solución de 2-(5-fluoro-3-piridil)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carbonitrilo (170 mg, 396.53 µmol, 1 *eq*) en HCl/MeOH (4 M en MeOH, 30 mL) se agitó a 80°C durante 12 h.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.11) para producir 2-(5-fluoro-3-piridilo)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]amino]pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-8-carboxamida (60 mg, 135.61 µmol, 34.2% de rendimiento, 100% de pureza, $[\alpha]^{23.7}_D$ = +21.368 (MeOH, c = 0.088 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.56-9.41 (m, 2H), 8.78-8.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.23-2.77 (m, 4H), 2.22 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 443.1 $[M+H]^+$.

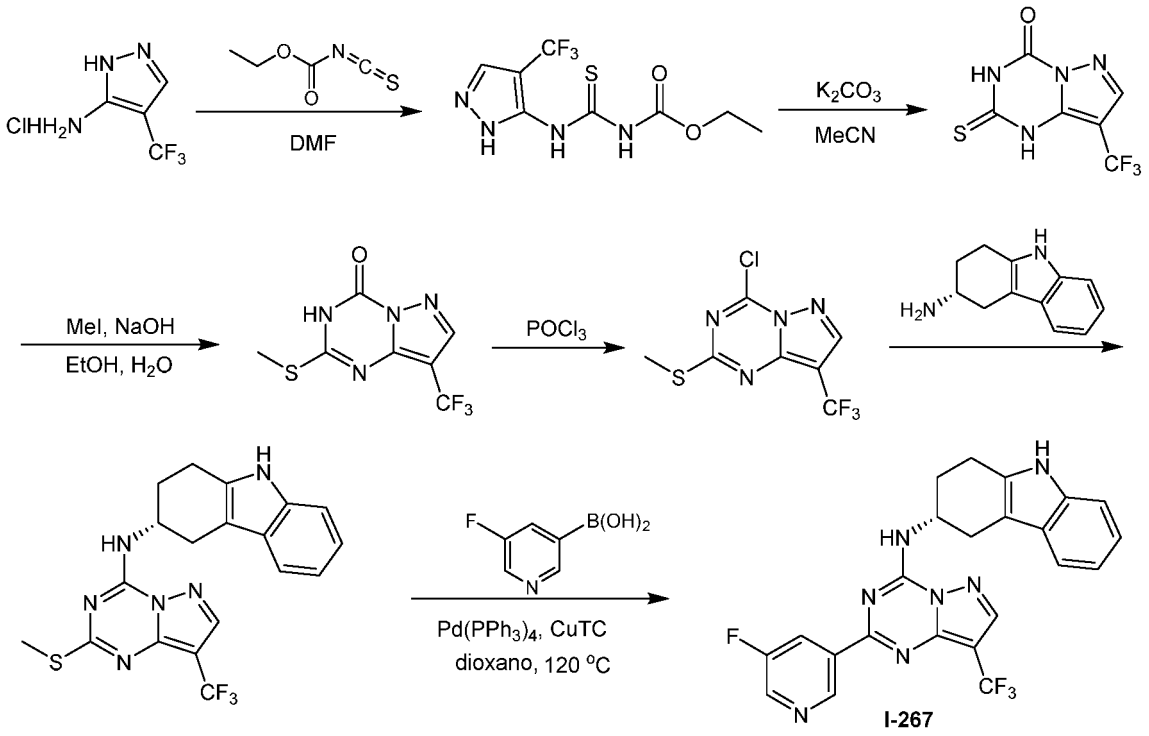
Ejemplo 202

Síntesis de I-267

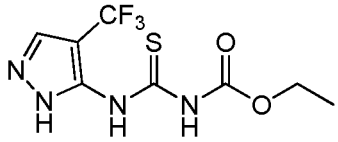


I-267

Esquema de reacción sintético:



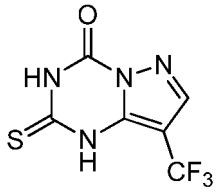
Paso 1: ***N*-[[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbamotioil]carbamato de etilo**



Una solución de 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina; clorhidrato (1 g, 4.46 mmol, 1 *eq*, HCl) y carbamato de *N*-(tioxometileno)etilo (585.47 mg, 4.46 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 mL) y DMF (10 mL) se agitó a 20°C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo de *N*-[[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbamotioil]carbamato de etilo (1.1 g, 3.90 mmol, 87.3% de rendimiento, pureza bruta) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400

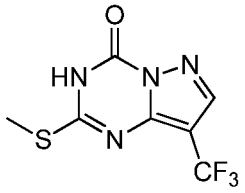
MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.52 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); ES-LCMS m/z 283.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: **2-tioxo-8-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona**



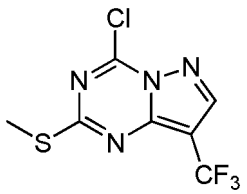
A una solución de *N*-[[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbamotioil]carbamato de etilo (1.1 g, 3.90 mmol, 1 *eq*) en CH_3CN (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (1.62 g, 11.69 mmol, 3.0 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de AcOH (6 mL), se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc/PE (2 mL/10 mL), se filtró y se recogió el sólido para producir 2-tioxo-8-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (900 mg, 3.33 mmol, 85.4% de rendimiento, 87.3% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.65 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H); ES-LCMS m/z 237.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: **2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona**



A una solución de 2-tioxo-8-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (900 mg, 3.33 mmol, 1 *eq*) en EtOH (15 mL) se le añadió una solución de NaOH (266.12 mg, 6.65 mmol, 2 *eq*) en H_2O (6 mL) y luego se añadió MeI (472.20 mg, 3.33 mmol, 207.11 µL, 1 *eq*) por goteo. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución de HCl 1 N (10 mL) y se concentró a presión reducida para eliminar EtOH, se formó un sólido, se filtró y se recogió el sólido para producir 2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)-3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (800 mg, 3.00 mmol, 90.2% de rendimiento, 93.8% de pureza) como un sólido amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 2.64 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 251.1 $[M+H]^+$.

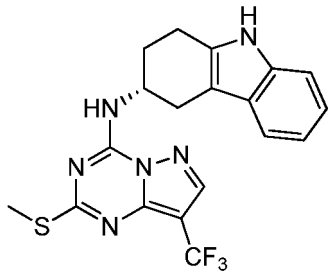
Paso 4: **4-cloro-2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina**



Una solución de 2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)-

3*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-ona (200 mg, 749.80 µmol, 1 *eq*) y DIEA (290.72 mg, 2.25 mmol, 391.80 µL, 3.0 *eq*) en $POCl_3$ (34.43 g, 224.55 mmol, 20.87 mL, 299.47 *eq*) se agitó a 130°C durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 4-cloro-2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (200 mg, 744.47 µmol, rendimiento del 99.3%, pureza cruda) como un aceite café negro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 1H), 2.66-2.64 (m, 3H).

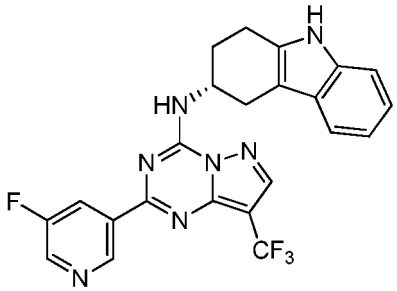
Paso 5: **(3*R*)-*N*-[2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina**



A una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazina (200 mg, 744.47 µmol, 1 *eq*) y (3*R*)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (166.39 mg, 893.37 µmol, 1.2 *eq*) en ACN (10 mL) se le añadió DIEA (962.18 mg, 7.44 mmol, 1.30 mL, 10 *eq*). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc

= 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.32) para producir el producto de (3*R*)-*N*-[2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (150 mg, 353.10 µmol, 47.4% de rendimiento, 98.5% de pureza) como un aceite café. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 5.4, 15.4 Hz, 1H), 3.03-2.84 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

Paso 6: **(3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (I-267)**

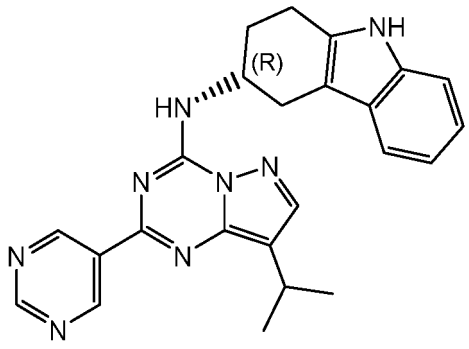


A una solución de (3*R*)-*N*-[2-metilsulfanil-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (100 mg, 235.40 µmol, 1 *eq*) y ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (99.51 mg, 706.20 µmol, 3.0 *eq*) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadieron Pd (PPh3) 4 (27.20 mg, 23.54 µmol, 0.1 *eq*) y tiofeno-2-carboniloxi-cobre (89.78 mg, 470.80 µmol, 2.0 *eq*). La mezcla se purgó con N_2 durante 1 min y se agitó a 120°C durante 5 h en microondas. La mezcla

de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.38) y HPLC preparativa (columna: DuraShell 150*25 mm*5um; fase móvil: [agua (0.05% HCl)-ACN]; B%: 45%-75%, 8 min), seguido de liofilización para obtener el producto de (3*R*)-*N*-[2-(5-fluoro-3-piridil)-8-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (36.04 mg, 66.30 µmol, 28.2% de rendimiento, 99.4% de pureza, 2HCl, Rotación óptica: $([\alpha]^{24.3}_{D}$ = +51.474, (MeOH, c = 0.048 g/100 mL)) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (br s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 468.2 $[M+H]^+$.

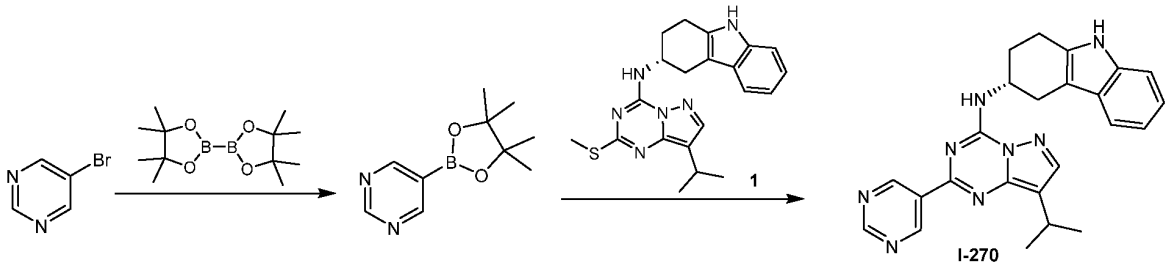
Ejemplo 203

Síntesis de I-270

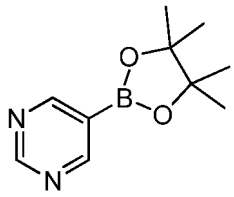


I-270

Esquema de reacción sintético:



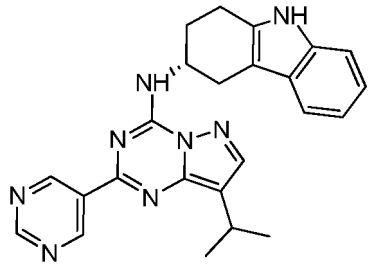
Paso 1: **5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina**



Una mezcla de 5-bromopirimidina (1 g, 6.29 mmol, 1 *eq*), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.76 g, 6.93 mmol, 1.10 *eq*), Pd(dppf)$Cl_2 \cdot CH_2Cl$ (513.66 mg, 628.99 µmol, 0.1 *eq*), KOAc (1.85 g, 18.87 mmol, 3 *eq*) en 1,4-dioxano (40 mL) y DMF (10 mL) se agitó a 100°C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.23) para producir 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (1.5 g, 5.82 mmol, 92.6% de rendimiento, 80% de pureza) como un aceite rojo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.25 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 1.33 (s, 12H).

Paso 2: **(3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-**

carbazol-3-amina (I-270)



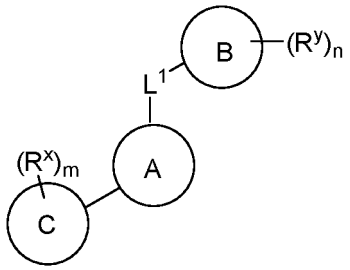
Una mezcla de (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-metilsulfanil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (150 mg, 351.57 µmol, 1 *eq*), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (271.66 mg, 1.05 mmol, 3 *eq*), $Pd_2(dba)_3$ (32.19 mg, 35.16 µmol, 0.1 *eq*) y tiofeno-2-carboniloxi cobre (I) (134.08 mg, 703.15 µmol, 2 *eq*) en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó a 110°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para producir material bruto que se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (a partir de PE/EtOAc = 1/0 a 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25) para producir un sólido gris que se suspendió con MeCN/H_2O/DMF (3/1/0.5, 10 mL). Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con MeCN (10 mL x 3) y se secó al vacío para producir (3*R*)-*N*-(8-isopropil-2-pirimidin-5-il-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-amina (42.34 mg, 99.74 µmol, 28.4% de rendimiento, 100% de pureza, $[\alpha]^{24.5}_D$ = +83.175 (DMSO, c = 0.102 g/100 mL)) como un sólido gris. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.57 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.93-

6.86 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

Aunque hemos descrito varias modalidades de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que usan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se definirá por las reivindicaciones adjuntas más que por las modalidades específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

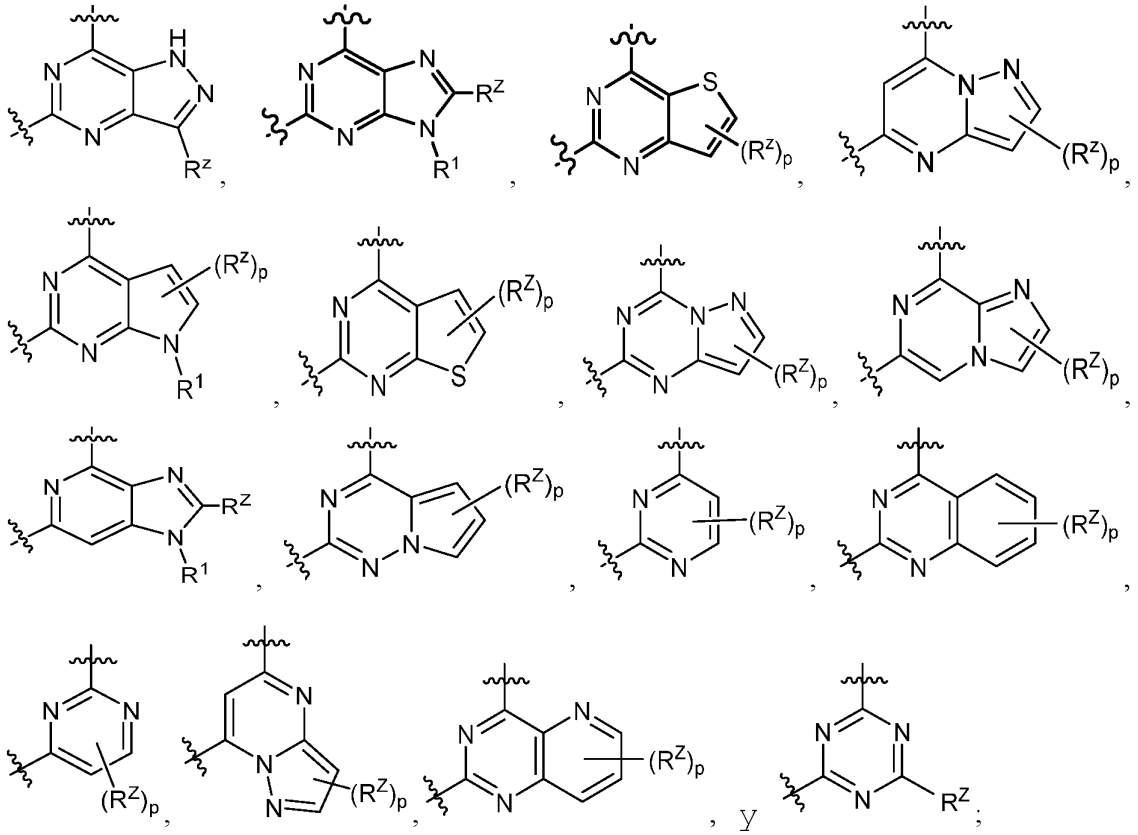
1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula **I'**:



I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el Anillo A se selecciona de:



, y

;

cada p es independientemente 0, 1 o 2, según lo permita la valencia;

cada R^1 se selecciona independientemente de R, C(O)R, -C(O)OR, SO_2R, $C(O)N(R)_2$ o $-SO_2RN(R)_2$;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6}, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo aromático, parcialmente insaturado o aromático de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos además del nitrógeno seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada uno o R^x, R^y y R^z se seleccionan independientemente de R, halógeno, ciano, nitro, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$,

$OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ o SO_2R, o:

dos R^x en el mismo carbono se toman juntas para formar =O o =S; o:

dos R^y en el mismo carbono se toman juntos para formar =O o =S;

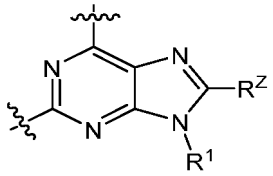
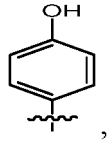
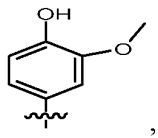
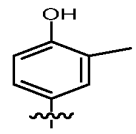
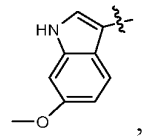
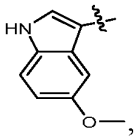
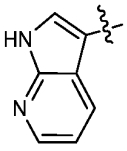
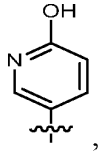
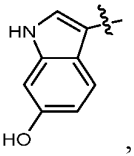
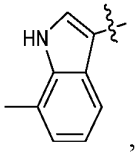
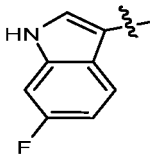
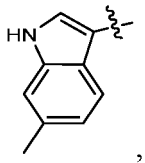
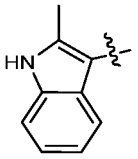
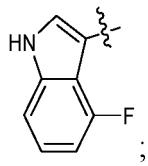
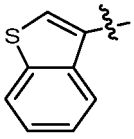
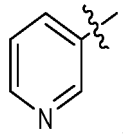
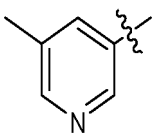
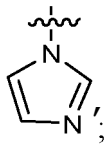
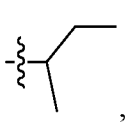
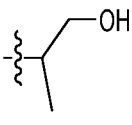
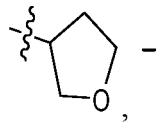
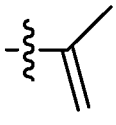
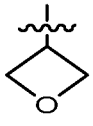
cada uno de m y n es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

el Anillo B es fenilo, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo tricíclico parcialmente insaturado o aromático de 12-15 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo C es fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

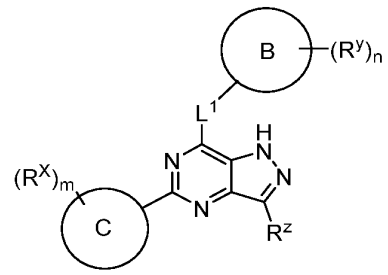
L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de C_{1-6} miembros opcionalmente sustituida en donde una unidad de metileno de L1 se reemplaza opcionalmente con -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O) O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, o $-SO_2N(R)-S$; y

-Cy- es un anillo monocíclico bivalente saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico saturado bivalente, parcialmente insaturado o aromático de 8 a 10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

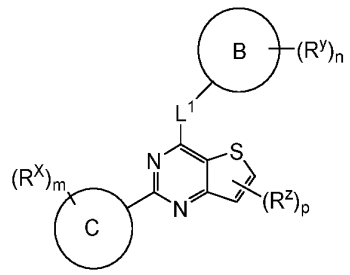
con la condición de que cuando el Anillo A sea  , el Anillo B no sea  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; y/o el Anillo C no sea  ,  ,  , o  ; y/o R^1 no sea  ,  ,  ,  , o  .

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, **I-j**, **I-**

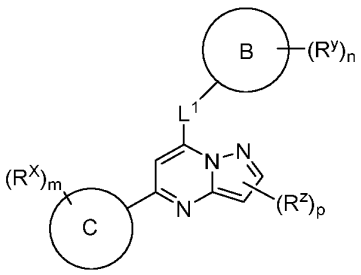
k, I-l, I-m, I-n, I-o e I-p:



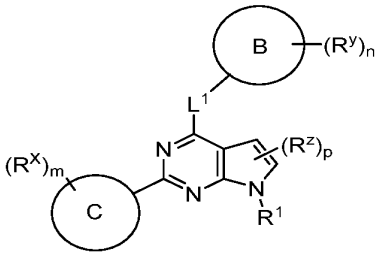
I-a



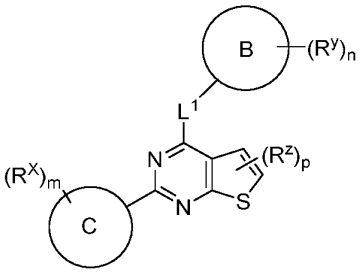
I-b



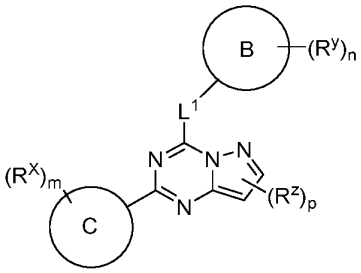
I-c



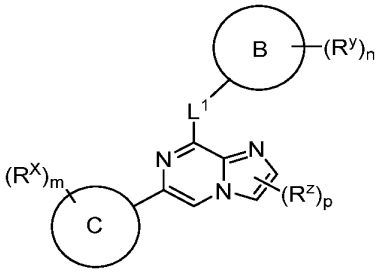
I-d



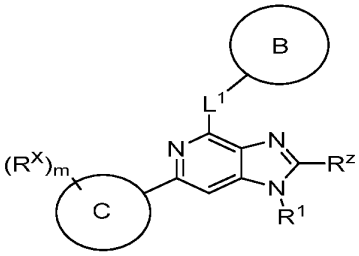
I-e



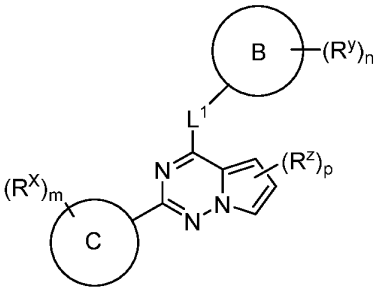
I-f



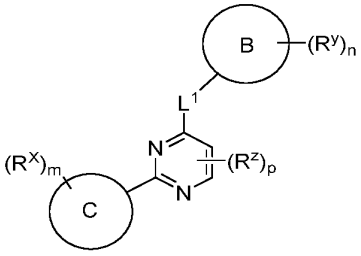
I-g



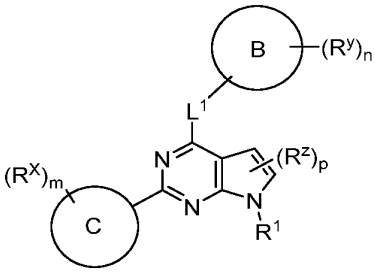
I-h



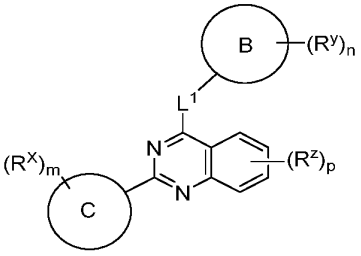
I-i



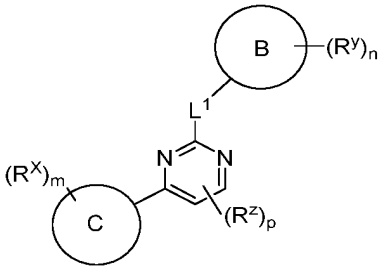
I-j



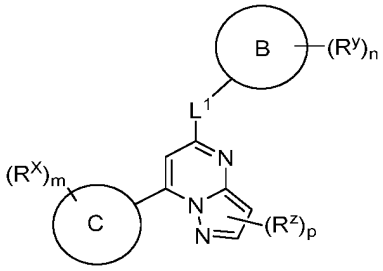
I-k



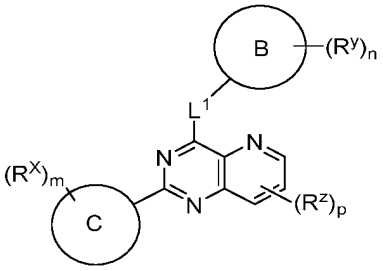
I-l



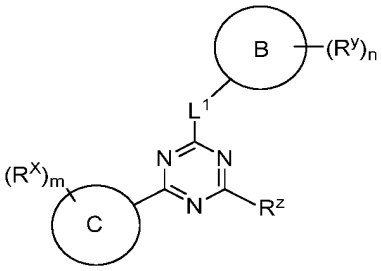
I-m



I-n



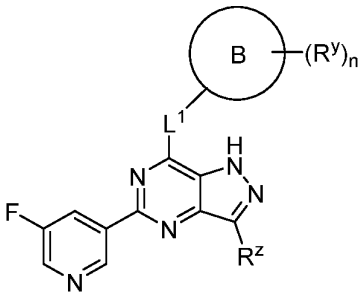
I-o



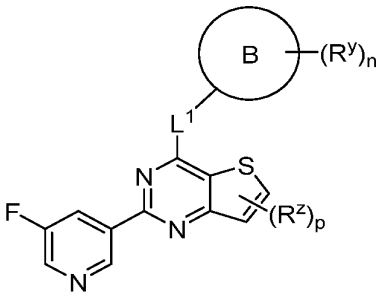
I-p

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

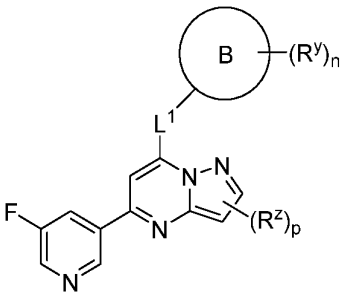
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, **II-j**, **II-k**, **II-l**, **II-m**, **II-n**, **II-o** y **II-p**:



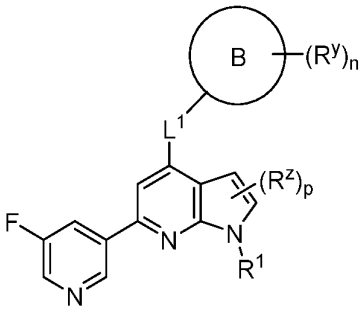
II-a



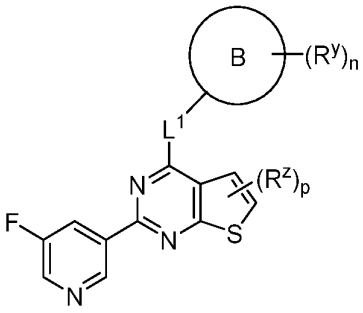
II-b



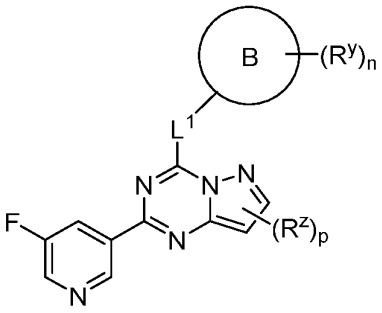
II-c



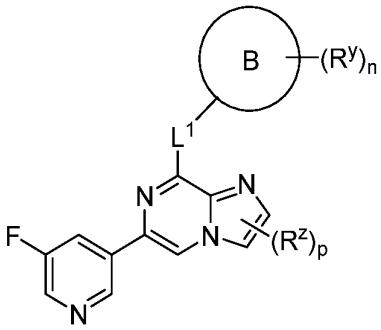
II-d



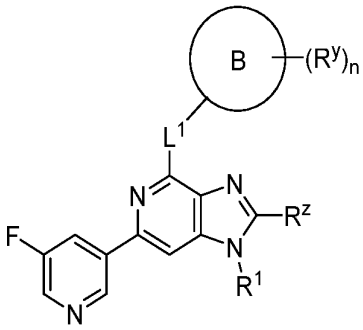
II-e



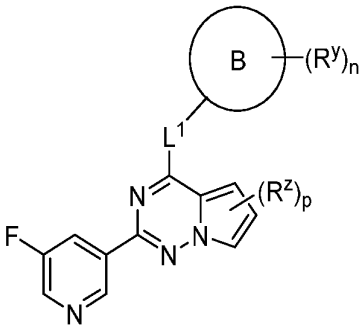
II-f



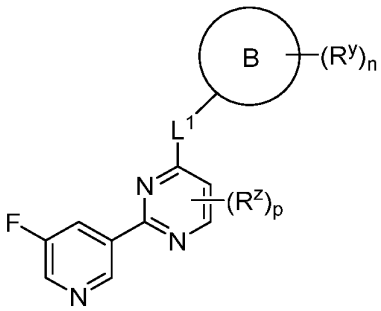
II-g



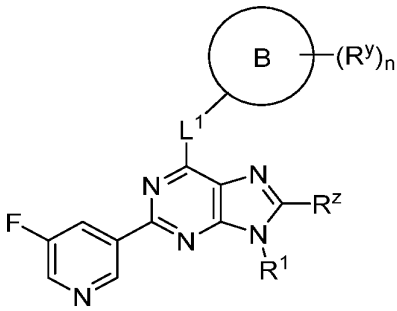
II-h



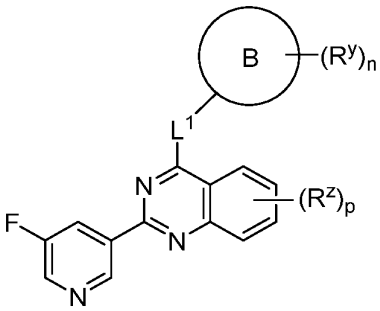
II-i



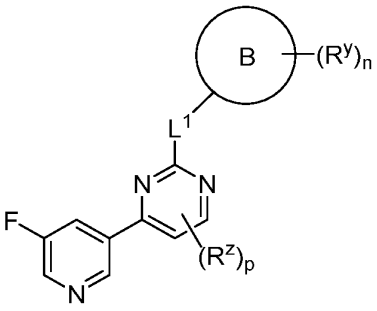
II-j



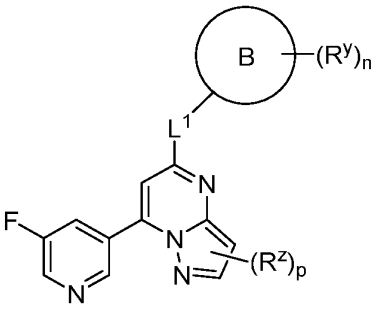
II-k



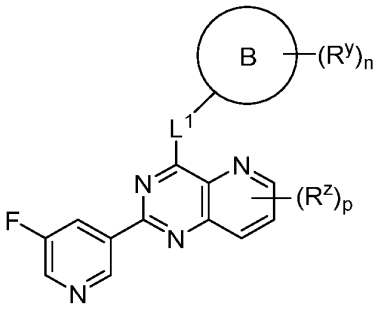
II-l



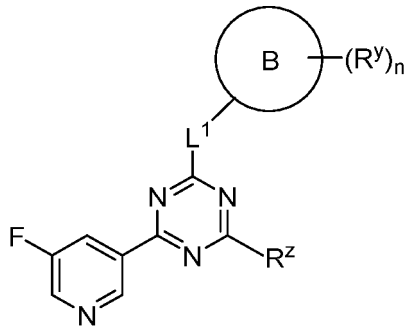
II-m



II-n

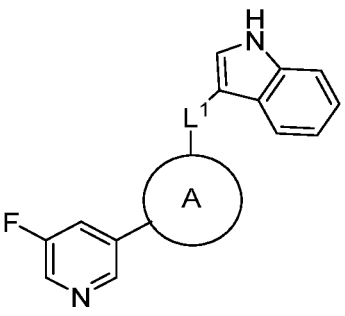


II-o

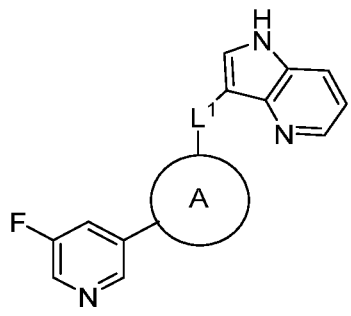


II-p ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

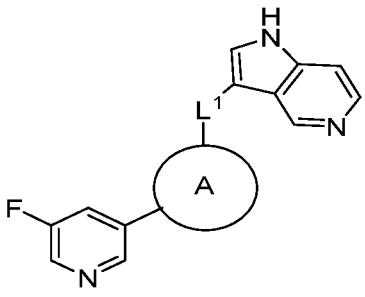
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, **III-j**, **III-k**, **III-l**, **III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p**, **III-q**, **III-r**, **III-s**, **III-t**, **III-u**, **III-v**, **III-w**, **III-x**, **III-y**, **III-z**, **III-aa**, **III-bb**, **III-cc**, **III-dd**, **III-ee**, **III-ff**, **III-gg**, **III-hh**, **III-ii**, **III-jj** y **III-kk**:



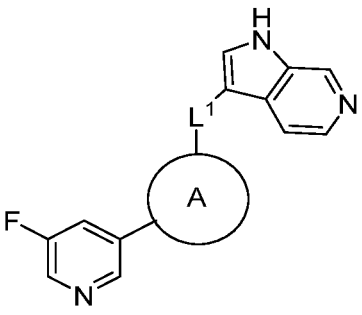
III-a



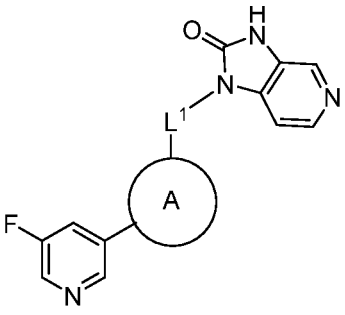
III-b



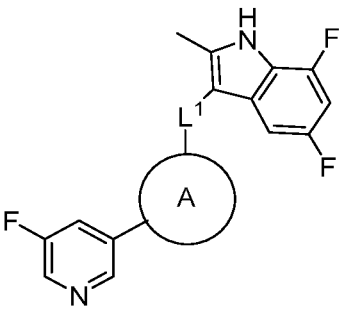
III-c



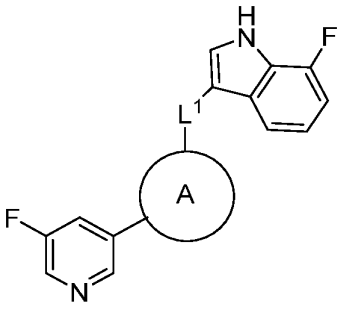
III-d



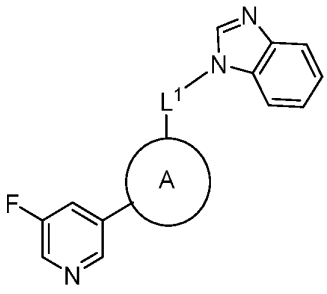
III-e



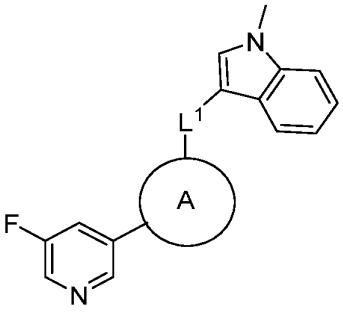
III-f



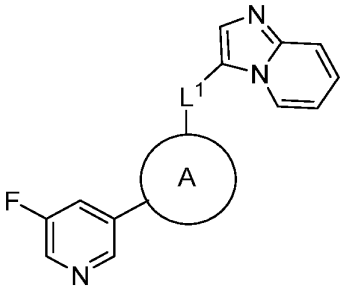
III-g



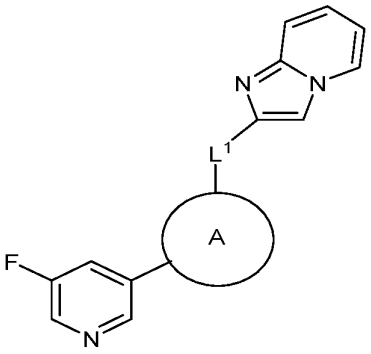
III-h



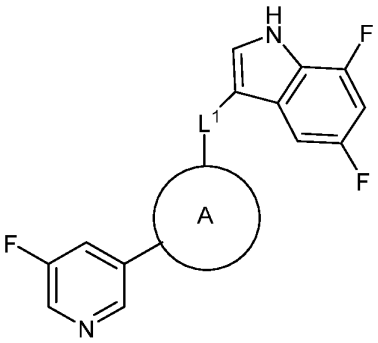
III-i



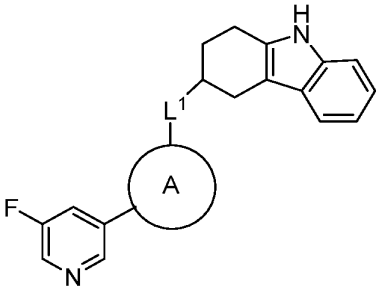
III-j



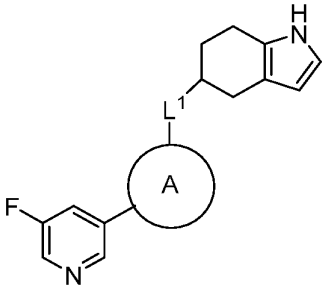
III-k



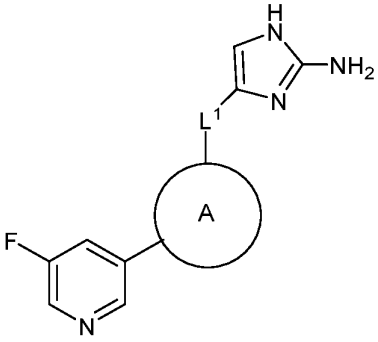
III-l



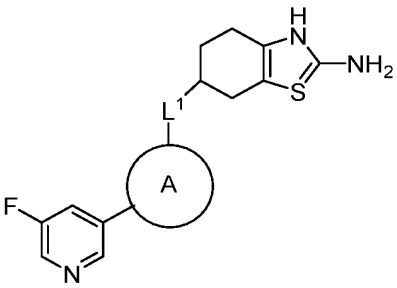
III-m



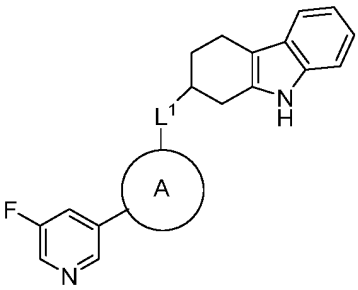
III-n



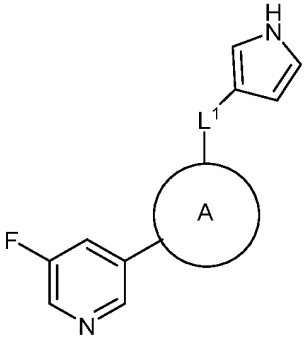
III-o



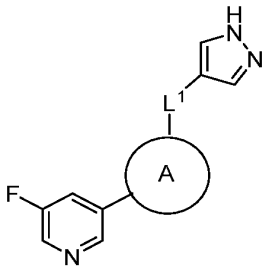
III-p



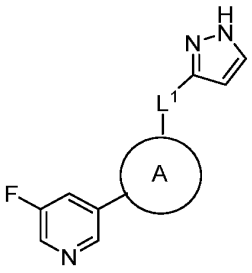
III-q



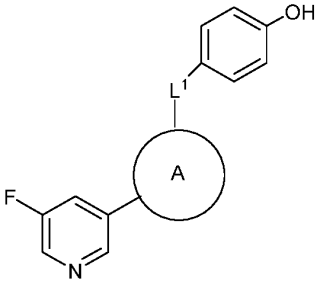
III-r



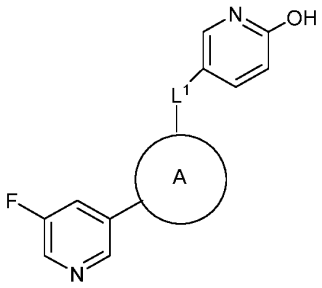
III-s



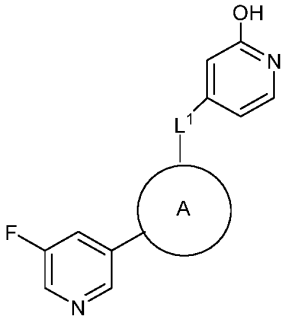
III-t



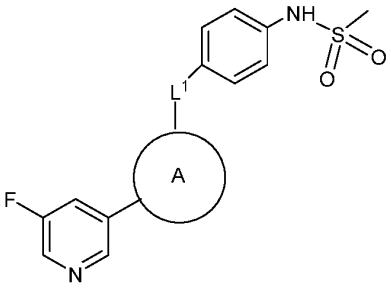
III-u



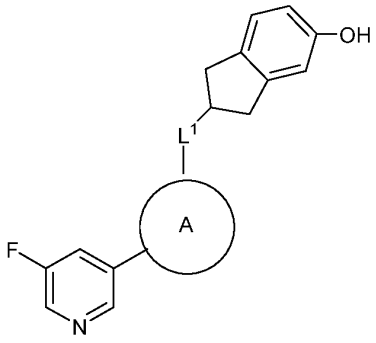
III-v



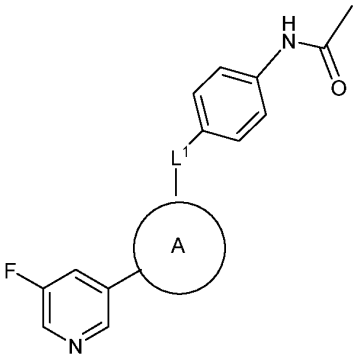
III-w



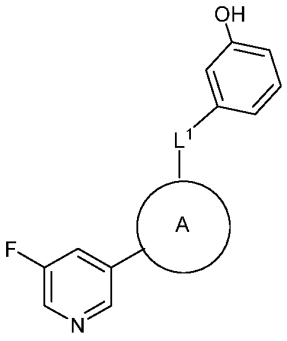
III-x



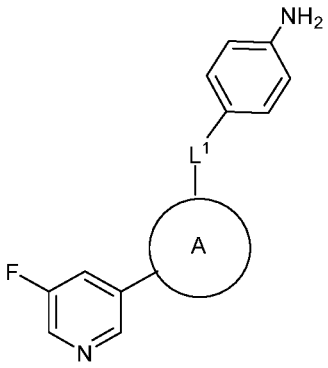
III-y



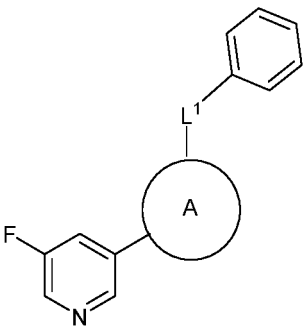
III-z



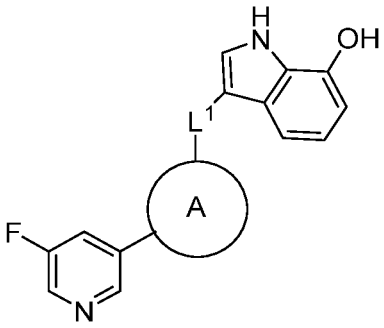
III-aa



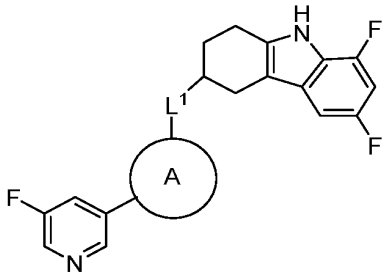
III-bb



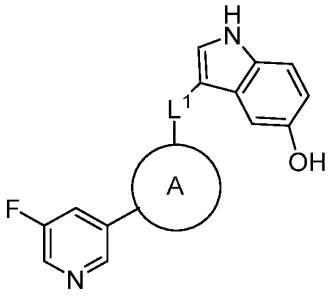
III-cc



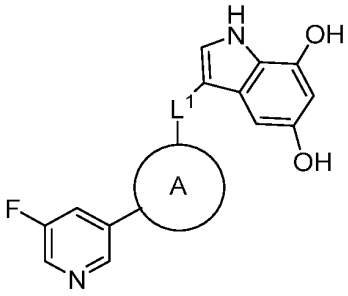
III-dd



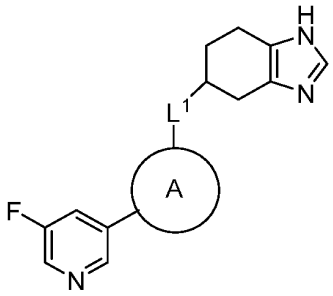
III-ee



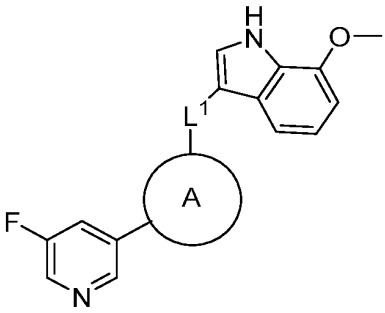
III-ff



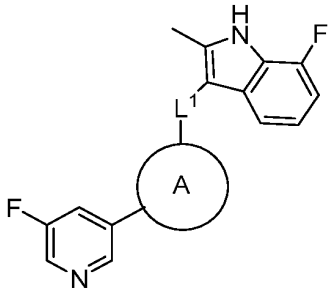
III-gg



III-hh

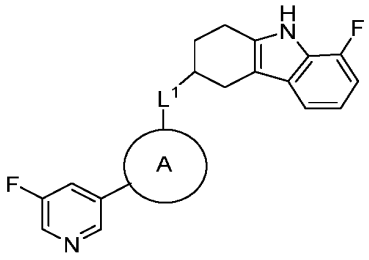


III-ii



III-jj

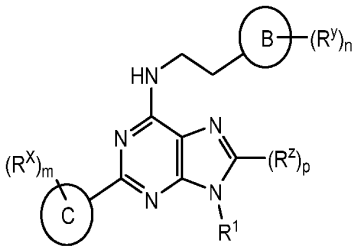
y



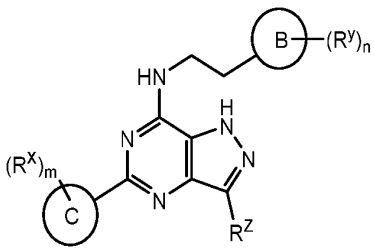
III-kk

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

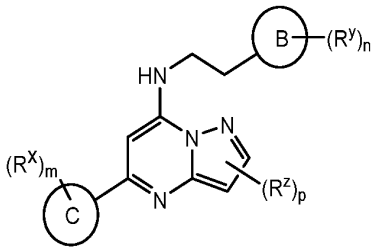
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i**, **IV-j**, **IV-k**, **IV-l**, **IV-m**, **IV-n**, **IV-o**, **IV-p** y **IV-q**:



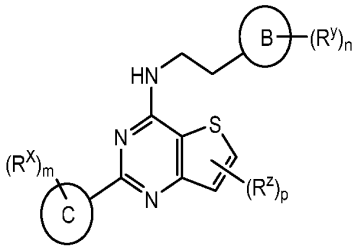
IV-a



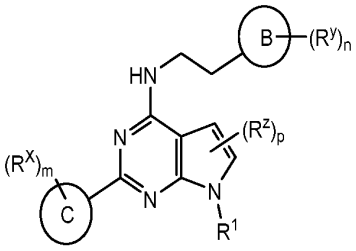
IV-b



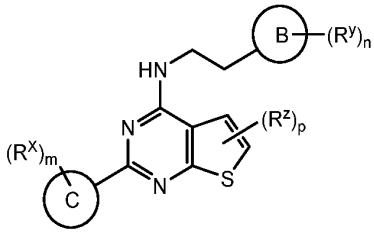
IV-c



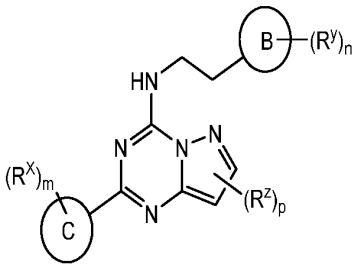
IV-d



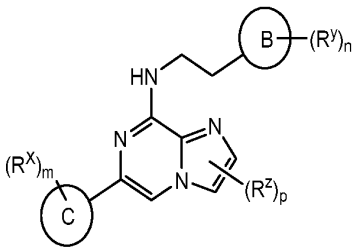
IV-e



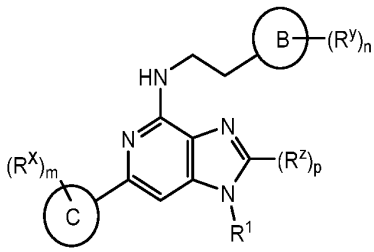
IV-f



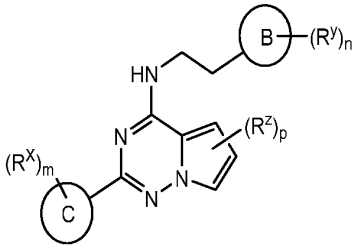
IV-g



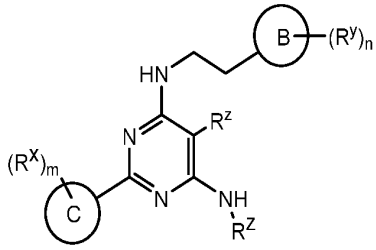
IV-h



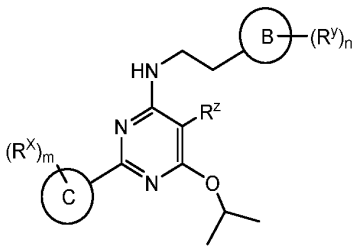
IV-i



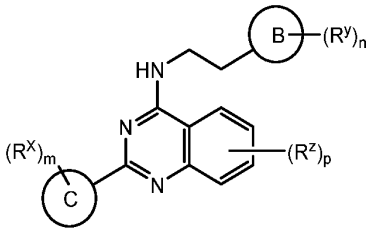
IV-j



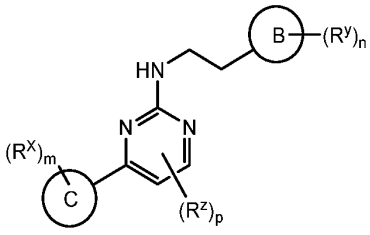
IV-k



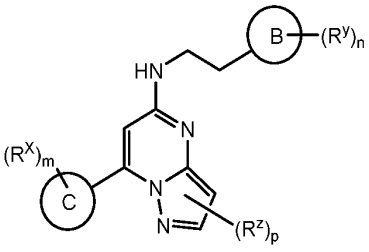
IV-l



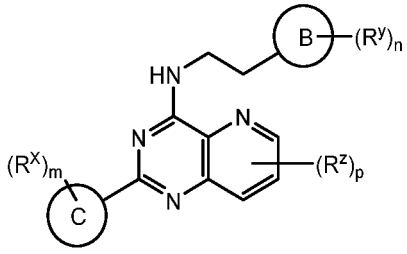
IV-m



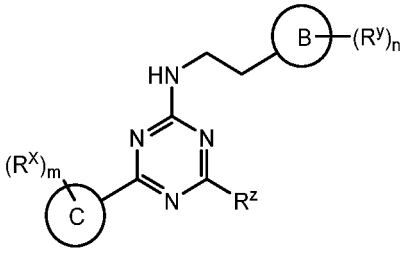
IV-n



IV-o



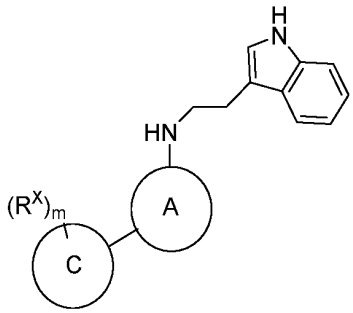
IV-p



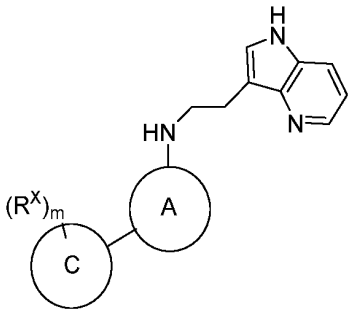
IV-q

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

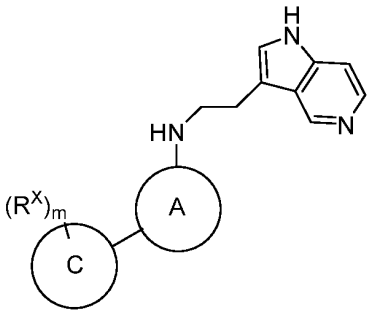
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i**, **V-j**, **V-k** y **V-l**:



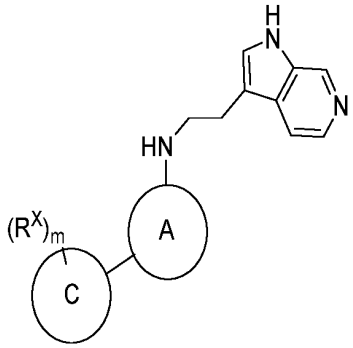
V-a



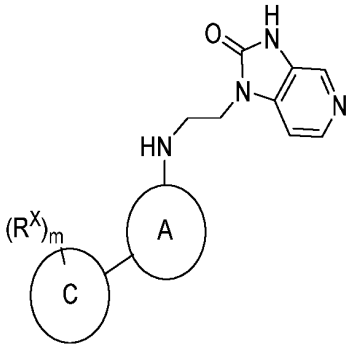
V-b



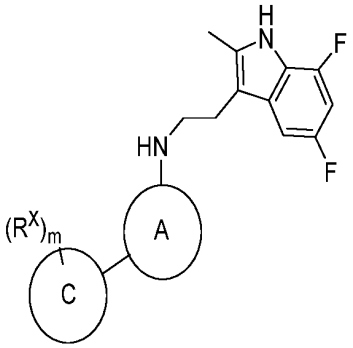
V-c



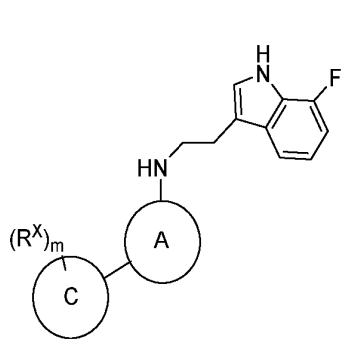
V-d



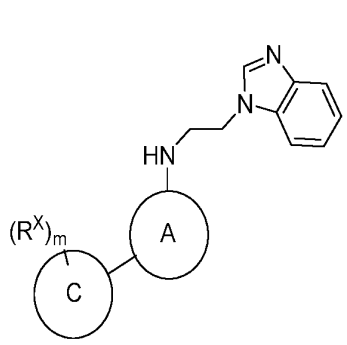
V-e



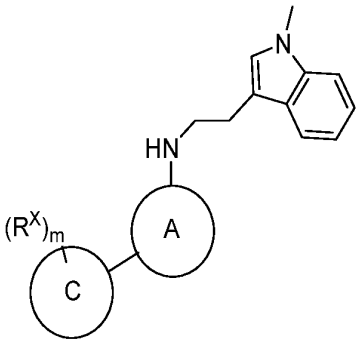
V-f



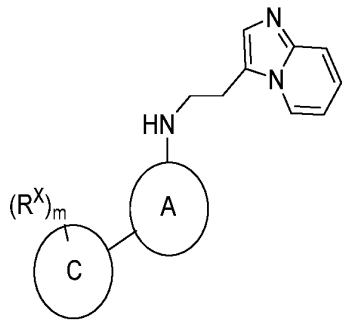
V-g



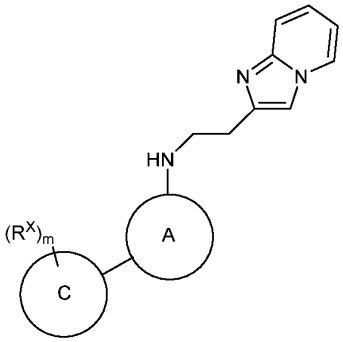
V-h



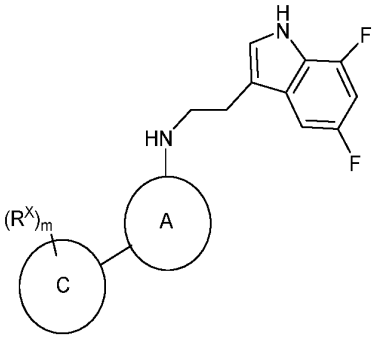
V-i



V-j



V-k

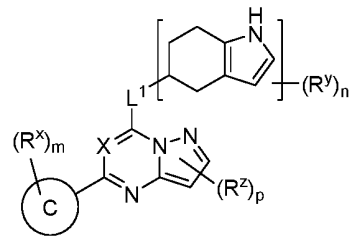


V-l

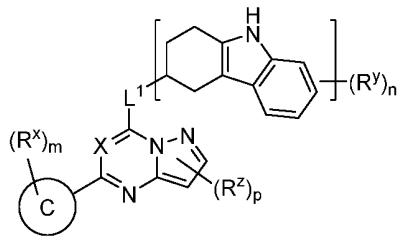
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

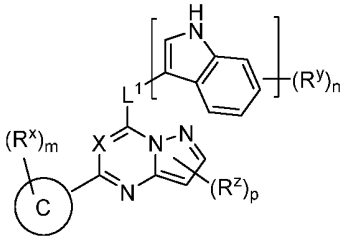
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e** y **VI-f**:



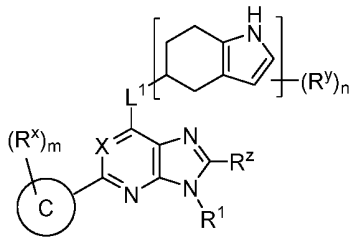
VI-a



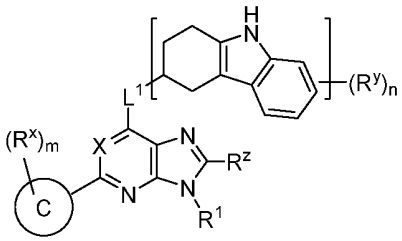
VI-b



VI-c

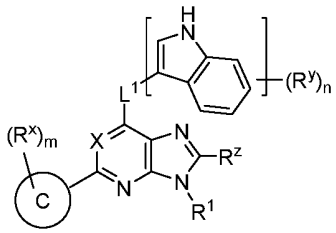


VI-d



VI-e

y

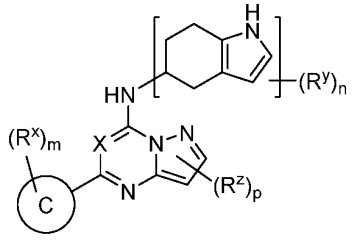


VI-f

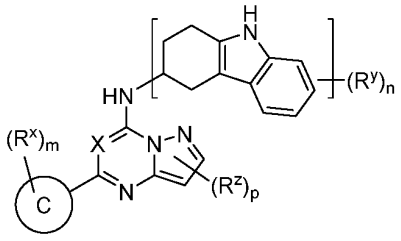
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

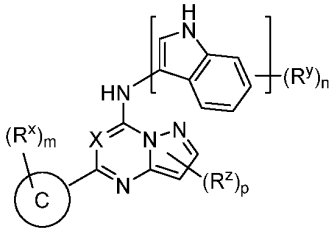
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e, VII-f** y **VII-g**:



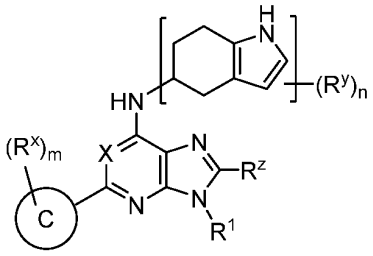
VII-a



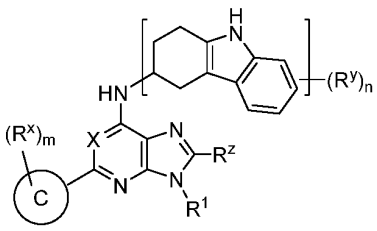
VII-b



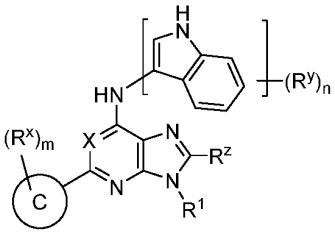
VII-c



VII-d

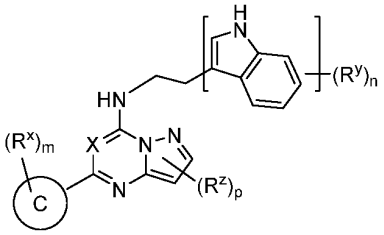


VII-e



VII-f

y

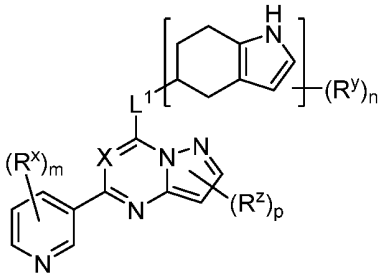


VII-g

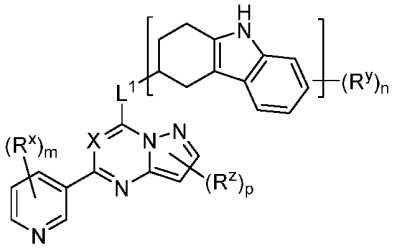
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

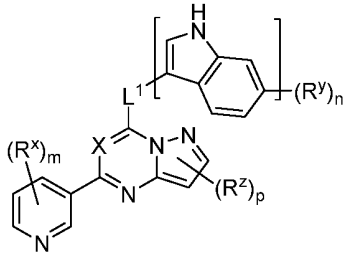
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e** y **VIII-f**:



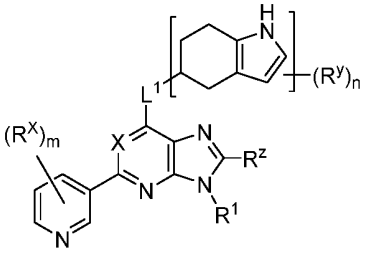
VIII-a



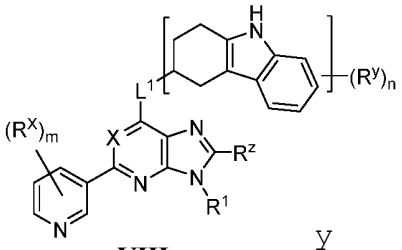
VIII-b



VIII-c

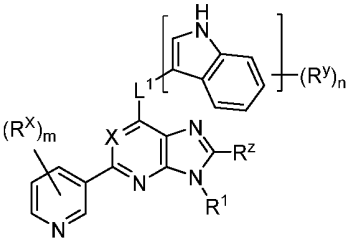


VIII-d



VIII-e

y

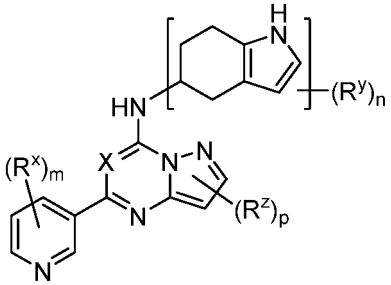


VIII-f

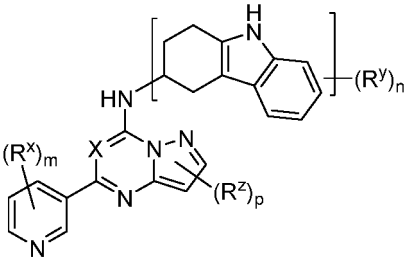
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **IX-a**, **IX-b** y **IX-c**:

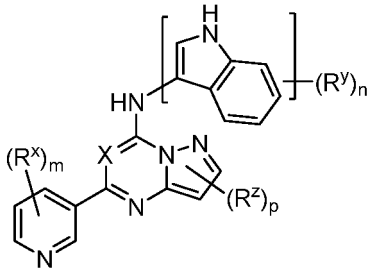


IX-a



IX-b

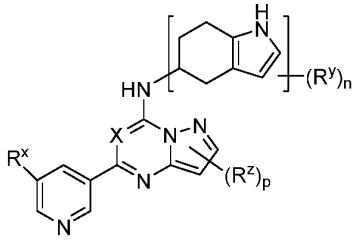
y



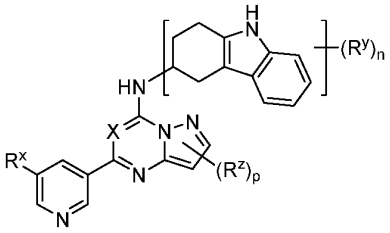
IX-c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

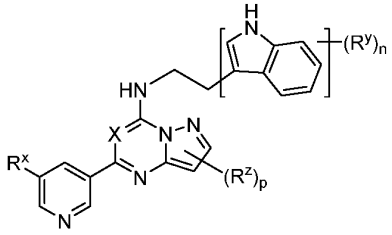
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, **X-g**, **X-h** y **X-i**:



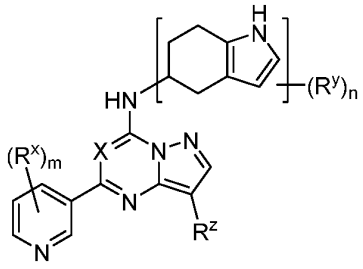
X-a



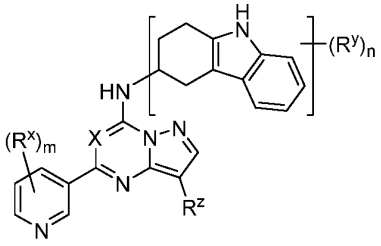
X-b



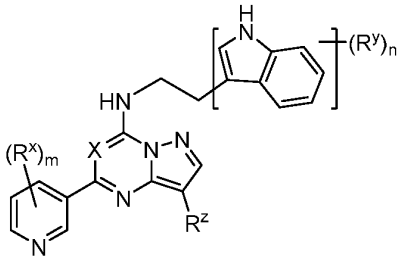
X-c



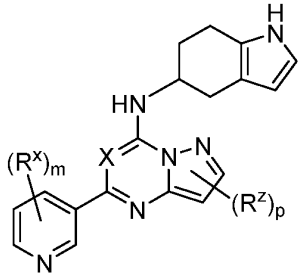
X-d



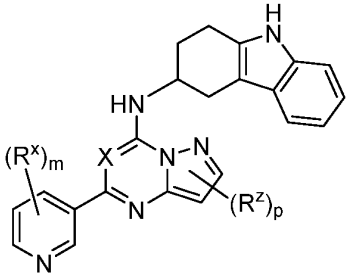
X-e



X-f

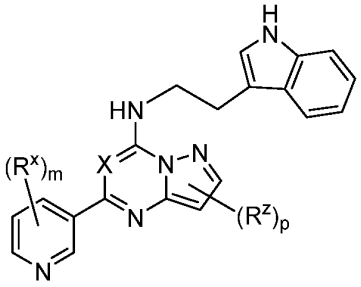


X-g



X-h

y

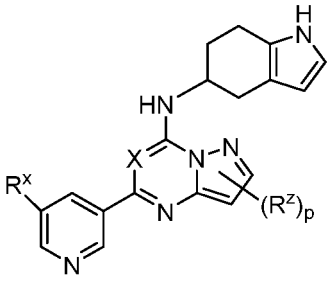


X-i

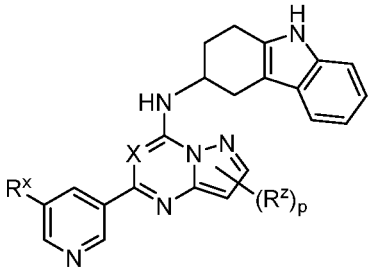
;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

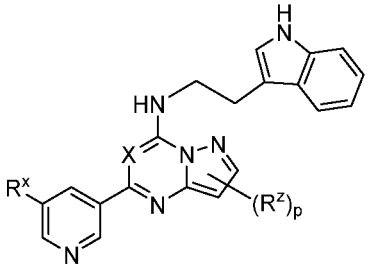
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f**, **XI-g**, **XI-h** y **XI-i**:



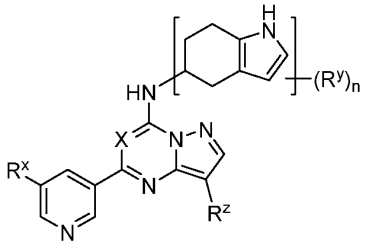
XI-a



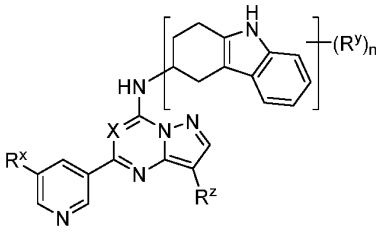
XI-b



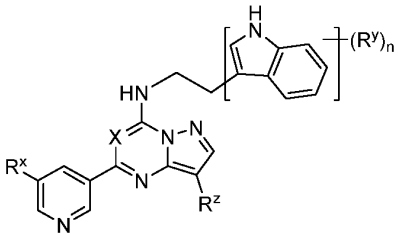
XI-c



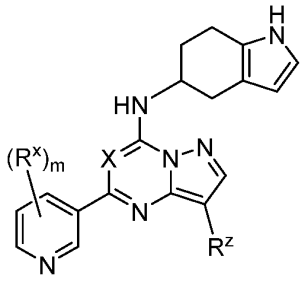
XI-d



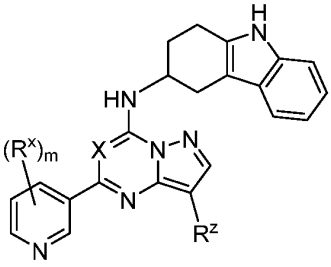
XI-e



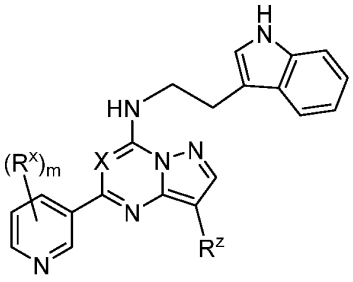
XI-f



XI-g



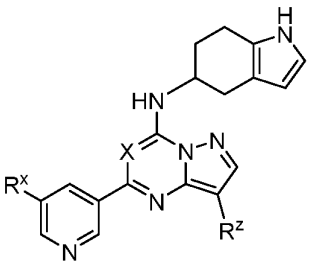
XI-h y



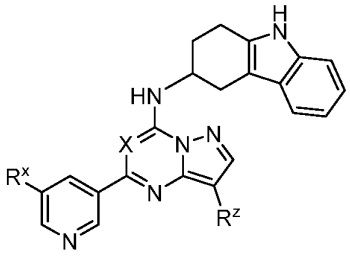
XI-i ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

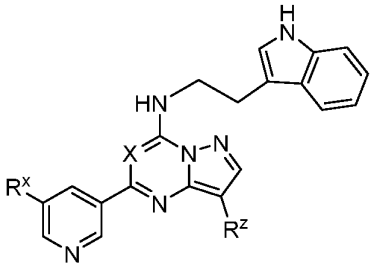
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de cualquiera de las fórmulas **XII-a, XII-b** y **XI-c:**



XII-a



XII-b y



XII-c ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N o CH.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de los representados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un método para inhibir AHR en un paciente que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar al paciente el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un método para inhibir AHR en una muestra biológica, caracterizado porque comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un método para tratar un trastorno mediado por AHR en un paciente que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar al paciente el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el trastorno mediado por AHR es un

cáncer.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el trastorno mediado por AHR es un trastorno inflamatorio.

21. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como parte de una composición farmacéuticamente aceptable.

22. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.

23. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en un intervalo de 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal del paciente.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos útiles como inhibidores de AHR, composiciones de los mismos y métodos para usar los mismos.