

PIRAZOLOPIRIMIDINAS, COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN Y USOS DE ESTAS

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica prioridad bajo la ley aplicable a la solicitud provisional de Estados Unidos núm. 63/268,021 presentada el 15 de febrero de 2022, cuyo contenido se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

CAMPO TÉCNICO

Esta descripción se refiere generalmente a compuestos, especialmente compuestos de pirazolopirimidina, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso y métodos de uso en el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos.

ANTECEDENTES

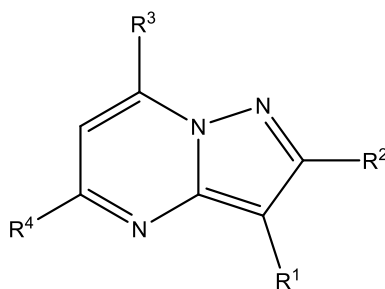
Se sabe que generalmente la activación del receptor de cannabinoides CB₁ aumenta el apetito, aumenta la biosíntesis y el almacenamiento de lípidos, inhibe las acciones de la insulina y la leptina y promueve la inflamación y la fibrosis. Por tanto, la investigación se centró en el desarrollo de inhibidores del receptor CB₁ para el posible tratamiento de la obesidad y el trastorno metabólico asociado, denominado síndrome metabólico. Rimonabant demostró ser eficaz en el tratamiento del síndrome metabólico, pero provocó efectos secundarios neuropsiquiátricos (es decir, relacionados con el SNC), lo que provocó su retirada del mercado.

Sigue siendo necesario el desarrollo de compuestos alternativos dirigidos al receptor CB₁ para el tratamiento o prevención de trastornos asociados a él.

SUMARIO

De acuerdo con un aspecto, la presente tecnología se refiere a compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas, usos de estas y métodos de tratamiento que comprenden su administración. Más específicamente, se proporcionan las siguientes modalidades:

Embodiment 1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en donde,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, -X¹-cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, -X¹-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, -X¹-arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y -X¹-heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona de NH₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₁₂, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, -X²-cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido y -X²-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido;

X¹ se selecciona de O y NR⁵, en donde R⁵ es H o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

X² se selecciona de O y NR⁶, en donde R⁶ es H o un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o un isómero y/o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Embodiment 2. El compuesto de la modalidad 1, en donde R⁴ es NH₂.

Embodiment 3. El compuesto de la modalidad 1, en donde R⁴ se selecciona de alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, -X²-

cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido y -X²-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Embodiment 4. El compuesto de la modalidad 3, en donde R⁴ es un alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, preferentemente alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, con mayor preferencia alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

Embodiment 5. El compuesto de la modalidad 3, en donde R⁴ es un alquilamino C₁₋₁₂ o dialquilamino C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, preferentemente alquilamino C₁₋₆ o dialquilamino C₁₋₆ opcionalmente sustituido, con mayor preferencia alquilamino C₁₋₄ o dialquilamino C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

Embodiment 6. El compuesto de la modalidad 4 o 5, en donde dicho alquilo o alcoxi se sustituye con al menos un grupo seleccionado de OH, CO₂H, CO₂NH₂, CO₂NHalquilo C₁₋₆, alquilo CO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, P(O)(alquilo C₁₋₆)₂, NHC(O)alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)C(O)alquilo C₁₋₆, preferentemente OH.

Embodiment 7. El compuesto de la modalidad 3, en donde R⁴ es un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, preferentemente cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, con mayor preferencia cicloalquilo C₄₋₅ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C₄₋₅ opcionalmente sustituido.

Embodiment 8. El compuesto de la modalidad 7, en donde dicho heterocicloalquilo se une al núcleo de pirazolopirimidina a través de un átomo de nitrógeno del heterocicloalquilo.

Embodiment 9. El compuesto de la modalidad 7 u 8, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona de los grupos pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

Embodiment 10. El compuesto de la modalidad 3, en donde R⁴ es un -X²-cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido o -X²-heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, preferentemente -X²-cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido

o $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, con mayor preferencia $-X^2$ -cicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido o $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido.

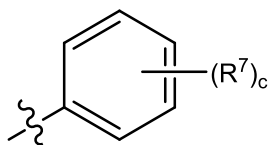
Embodiment 11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 3 a 10, en donde X^2 es NR^6 , preferentemente en donde R^6 es H o alquilo C_{1-3} , preferentemente metilo.

Embodiment 12. El compuesto de cualquiera de las modalidades 7 a 11, en donde dicho cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye con al menos un grupo seleccionado de OH, CO_2H , CO_2NH_2 , CO_2N alquilo C_{1-6} , CO_2N (alquilo C_{1-6})₂, $P(O)$ (alquilo C_{1-6})₂, $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} , N (alquilo C_{1-6}) $C(O)$ alquilo C_{1-6} , cada uno opcionalmente sustituido, y en donde dicho grupo se une opcionalmente al cicloalquilo o heterocicloalquilo a través de un alquilo C_{1-6} , preferentemente OH u OH unido a través de un alquilo C_{1-6} o un alquilo C_{1-3} .

Embodiment 13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde R^3 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido o un alquilamino C_{1-6} o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Embodiment 14. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde R^3 es un grupo arilo C_6 , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{4-7} o heterocicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, o un arilo C_6 , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{4-7} o heterocicloalquilo C_{4-7} unido al núcleo de pirazolopirimidina a través de X^1 .

Embodiment 15. El compuesto de la modalidad 14, en donde el grupo arilo es de la fórmula:



en donde,

R^7 se selecciona, independientemente en cada aparición, de halógeno, OH, OR^9 , CN, NO_2 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(R^{10})=NR^{10}$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^{10})SO_2R^9$,

$N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$, $N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$, $B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo C_{4-10} ;

R^8 se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{4-10} , arilo C_6 , y heteroarilo C_{5-10} , o dos R^8 se toman junto con su(s) átomo(s) adyacente(s) para formar un grupo heterocicloalquilo C_{4-10} ;

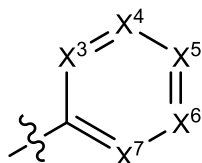
R^9 se selecciona, independientemente en cada aparición, de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_6 y heteroarilo C_{5-6} ;

R^{10} se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_6 y heteroarilo C_{5-6} ; y c es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

Embodiment 16. El compuesto de la modalidad 15, en donde R^7 se selecciona de CN, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, CH_3 , CF_3 , etc.), y OR^9 , en donde R^9 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Embodiment 17. El compuesto de la modalidad 14, en donde el grupo arilo o heteroarilo es de la fórmula:



en donde,

X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^{11} , en donde a lo máximo tres de X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son N, o en donde uno de dos X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 adyacentes está ausente y el otro es O, S o NR^{10} ;

R^8 , R^9 y R^{10} son como se definen en la modalidad 15; y

R^{11} se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, halógeno, OH, OR^9 , CN, NO_2 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(R^{10})=NR^{10}$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^{10})SO_2R^9$, $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$, $N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$,

$B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo C_{4-10} ;

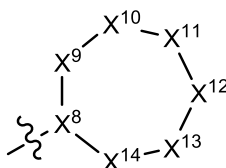
en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

Embodiment 18. El compuesto de la modalidad 17, en donde uno de X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es N, preferentemente uno de X^4 y X^6 .

Embodiment 19. El compuesto de la modalidad 18, en donde X^4 es N y X^3 , X^6 y X^7 son cada uno CH.

Embodiment 20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 17 a 19, en donde X^5 es CR^{11} y R^{11} se selecciona de CN, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, CH_3 , CF_3 , etc.), y OR^9 , en donde R^9 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Embodiment 21. El compuesto de la modalidad 14, en donde el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo es de la fórmula:



en donde,

X^8 se selecciona de N y CR^{11} ;

X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} se seleccionan cada uno independientemente de O, NR^{12} , SO_2 y $C(R^{13})_2$, en donde a lo máximo dos de X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} son o comprenden O, N o S, y/o en donde hasta 3 de X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} están ausentes para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros, y/o dos o tres de X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} se toman juntos para formar un puente a través de uno a tres átomos de puente adicionales, por ejemplo, átomos de carbono;

R^8 , R^9 y R^{10} son como se definen en la modalidad 15 y R^{11} es como se define en la modalidad 17;

R^{12} se selecciona de se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$, $B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo C_{4-10} ; y

R^{13} se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, halógeno, OH, OR^9 , CN, NO_2 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(R^{10})=NR^{10}$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^{10})SO_2R^9$, $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$, $N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$, $B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo C_{4-10} o dos R^{13} se toman junto con su(s) átomo(s) adyacente(s) para formar un grupo cicloalquilo C_{4-10} o heterocicloalquilo C_{4-10} ;

en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

Embodiment 22. El compuesto de la modalidad 21, en donde X^8 es N.

Embodiment 23. El compuesto de la modalidad 21 o 22, en donde X^{11} es NR^{12} .

Embodiment 24. El compuesto de la modalidad 21 o 22, en donde X^{11} es $C(R^{13})_2$.

Embodiment 25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 21 a 24, en donde al menos un R^{13} se selecciona, independientemente en cada aparición, de OH, OR^9 , $C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^8)_2$, y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Embodiment 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 21 a 25, en donde X^{12} está ausente.

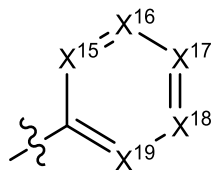
Embodiment 27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 21 a 26, en donde X^9 y X^{14} están ausentes.

Embodiment 28. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 27, en donde X^1 está ausente.

Embodiment 29. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 27, en donde X^1 está presente y es NR^5 , preferentemente en donde R^5 es H.

Embodiment 30. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde R^2 es un arilo C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido.

Embodiment 31. El compuesto de la modalidad 30, en donde R^2 es de la fórmula:



en donde,

X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^{11} , en donde a lo máximo tres de X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} son N, o en donde uno de dos X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} adyacentes está ausente y el otro es O, S o NR^{10} ;

en donde R^{10} es como se define en la modalidad 15 y R^{11} es como se define en la modalidad 17; y

en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

Embodiment 32. El compuesto de la modalidad 31, en donde X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} son cada uno CR^{11} .

Embodiment 33. El compuesto de la modalidad 31 o 32, en donde X^{15} es CR^{11} , en donde R^{11} se selecciona de halógeno y OR^9 .

Embodiment 34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 33, en donde X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} son cada uno CR^{11} , en donde R^{11} es hidrógeno.

Embodiment 35. El compuesto de la modalidad 33 o 34, en donde R^2 es un grupo 2-metoxifenilo o 2-clorofenilo.

Embodiment 36. El compuesto de la modalidad 31, en donde uno de X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} es N.

Embodiment 37. El compuesto de la modalidad 31, en donde X^{16} es N o CH.

Embodiment 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades 31 a 33 y 37, en donde X^{17} es CR^{11} , y en donde R^{11} es ciano, halógeno, alquilo halogenado u OR^9 , preferentemente ciano.

Embodiment 39. El compuesto de la modalidad 38, en donde R^2 es un grupo 4-cianofenilo o 6-ciano-3-piridilo.

Embodiment 40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 39, en donde R^1 es un arilo C_6 opcionalmente sustituido.

Embodiment 41. El compuesto de la modalidad 40, en donde R^1 es un grupo 4-clorofenilo.

Embodiment 42. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 78 como se define en la presente descripción, o un isómero o un

tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Embodiment 43. El compuesto de la modalidad 42, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 77, como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Embodiment 44. El compuesto de la modalidad 42, en donde el compuesto es el compuesto 78, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Embodiment 45. El compuesto de la modalidad 43, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1-18, 20-31, 33-61, 63-68 y 70-77, o los compuestos 1-18, 20-29, 31, 36-61, 63-68 y 70-77, como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Embodiment 46. El compuesto de la modalidad 43, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1-17, 20-22, 25-27, 37, 38, 42-46, 48-61, 63-68, 70-77, como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Embodiment 47. El compuesto de la modalidad 43, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1-5, 7-11, 13-15, 21, 22, 27, 42, 43, 45, 50-58, 60, 61, 63, 64, 70(R), 70(S), 71(S), 72(R), 72(S), como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Embodiment 48. El compuesto de la modalidad 43, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1, 2, 4, 7-9, 11, 13, 15, 21, 27, 43, 45, 50-53, 56-58, 60, 61, 63, 64, 70(R), 71(S), 72(R), 72(S), como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Embodiment 49. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 48, junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Embodiment 50. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 48 o una composición farmacéutica como se define en la modalidad 49 para el tratamiento de un trastorno relacionado con el apetito o una de sus complicaciones, un

trastorno relacionado con la regulación de la glucosa o una de sus complicaciones, un trastorno relacionado con la fibrosis o una de sus complicaciones, un trastorno relacionado con el metabolismo o una de sus complicaciones, un trastorno relacionado con el crecimiento y la curación de la piel y el cabello, un trastorno relacionado con el sistema GI, un trastorno relacionado con la obesidad o una de sus complicaciones, o una de sus combinaciones.

Embodiment 51. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno relacionado con el apetito o una de sus complicaciones se selecciona de síndrome de Prader-Willi (PWS), obesidad hipotalámica, deficiencia de proopiomelanocortina (POMC) (que incluye obesidad por POMC, obesidad por deficiencia de POMC heterocigótica, trastornos epigenéticos de POMC), deficiencia del receptor de leptina (LepR), síndrome de Bardet-Biedl (BB) y síndrome de Alström.

Embodiment 52. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno relacionado con la regulación de la glucosa o una de sus complicaciones se selecciona de diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, prediabetes, enfermedades pancreáticas (por protección de las células β y/o aumento de la producción de insulina), y nefropatías, neuropatías y retinopatías asociadas.

Embodiment 53. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno relacionado con la fibrosis o una de sus complicaciones se selecciona de fibrosis progresiva asociada con enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis pulmonar del síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS-PF), cirrosis y otros trastornos de fibrosis hepática (tales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria), trastornos fibróticos de la piel (tales como esclerodermia), enfermedades renales fibróticas y enfermedades renales crónicas.

Embodiment 54. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno relacionado con el metabolismo o una de sus complicaciones se selecciona de síndrome metabólico e hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia en el contexto de colesterol HDL bajo, elevación de LDL y/o colesterol total y/o VLDL y/o apolipoproteína B elevada, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, etc.).

Embodiment 55. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno relacionado con la obesidad o una de sus complicaciones se selecciona de apnea del sueño, ronquidos, asma,

síndrome de hipoventilación pulmonar, demencia, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad de la vesícula biliar, trastornos gastrointestinales, irregularidades menstruales, artritis degenerativa, úlcera venosa, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad esclerótica arterial, pseudotumor cerebral, osteoartritis, colesterol alto y mayor incidencia de neoplasias malignas del hígado, ovarios, cuello uterino, útero, mamas, próstata o vesícula biliar.

Embodiment 56. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno de la piel y el cabello se selecciona de alopecia (calvicie de patrón masculino y alopecia asociada con síndrome metabólico), formación excesiva de cicatrices (cicatriz y queloide) y esclerodermia.

Embodiment 57. El uso de la modalidad 50, en donde dicho trastorno relacionado con el sistema GI se selecciona de estreñimiento, síndrome del intestino irritable y síndrome inflamatorio del intestino, que incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Embodiment 58. Un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos relacionados con el apetito o sus complicaciones, trastornos relacionados con la regulación de la glucosa o sus complicaciones, trastornos relacionados con la fibrosis o sus complicaciones, trastornos relacionados con el metabolismo o sus complicaciones, trastornos relacionados con el crecimiento y la curación de la piel y el cabello, trastornos relacionados con el sistema GI, trastornos relacionados con la obesidad o sus complicaciones, o una de sus combinaciones, que comprende administrar un compuesto como se define en cualquiera de las modalidades 1 a 48 o una composición farmacéutica como se define en la modalidad 49 a un sujeto que lo necesita.

Embodiment 59. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos relacionados con el apetito o sus complicaciones se seleccionan de síndrome de Prader-Willi (PWS), obesidad hipotalámica, deficiencia de proopiomelanocortina (POMC) (que incluye obesidad por POMC, obesidad por deficiencia de POMC heterocigótica, trastornos epigenéticos de POMC), deficiencia del receptor de leptina (LepR), síndrome de Bardet-Biedl (BB) y síndrome de Alström.

Embodiment 60. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos relacionados con la regulación de la glucosa o sus complicaciones se seleccionan de diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, prediabetes, enfermedades pancreáticas (por

protección de las células β y/o aumento de la producción de insulina), y nefropatías, neuropatías y retinopatías asociadas.

Embodiment 61. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos relacionados con la fibrosis o sus complicaciones se seleccionan de fibrosis progresiva asociada con enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis pulmonar del síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS-PF), cirrosis y otros trastornos de fibrosis hepática (tales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria), trastornos fibróticos de la piel (tales como esclerodermia), enfermedades renales fibróticas y enfermedades renales crónicas.

Embodiment 62. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos relacionados con el metabolismo o sus complicaciones se seleccionan de síndrome metabólico e hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia en el contexto de colesterol HDL bajo, elevación de LDL y/o colesterol total y/o VLDL y/o apolipoproteína B elevada, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, etc.).

Embodiment 63. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos relacionados con la obesidad o sus complicaciones se seleccionan de apnea del sueño, ronquidos, asma, síndrome de hipoventilación pulmonar, demencia, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad de la vesícula biliar, trastornos gastrointestinales, irregularidades menstruales, artritis degenerativa, úlcera venosa, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad esclerótica arterial, pseudotumor cerebral, osteoartritis, colesterol alto y mayor incidencia de neoplasias malignas del hígado, ovarios, cuello uterino, útero, mamas, próstata o vesícula biliar.

Embodiment 64. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos de la piel y el cabello se seleccionan de alopecia (calvicie de patrón masculino y alopecia asociada con síndrome metabólico), formación excesiva de cicatrices (cicatriz y queloides) y esclerodermia.

Embodiment 65. El método de la modalidad 58, en donde dichos trastornos relacionados con el sistema GI se seleccionan de estreñimiento, síndrome del intestino irritable y síndrome inflamatorio del intestino, que incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Los objetos y características adicionales del presente compuesto, composiciones, métodos y usos serán más evidentes al leer la siguiente descripción no restrictiva de las modalidades

ilustrativas y la sección de ejemplos, que no debe interpretarse como limitante del alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en la presente descripción tienen las mismas definiciones que las comúnmente entendidas por una persona experta en la técnica a la que pertenece la presente tecnología. No obstante, más abajo se proporciona la definición de algunos términos y expresiones utilizados. En la medida en que las definiciones de términos en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente incorporadas en la presente descripción como referencia sean contrarias a las definiciones establecidas en esta descripción, prevalecerán las definiciones de esta descripción. Los títulos de las secciones utilizados en la presente descripción tienen fines organizativos únicamente y no deben interpretarse como limitativos del tema descrito.

Las estructuras químicas descritas en la presente descripción se dibujan de acuerdo con estándares convencionales. Además, cuando la representación de un átomo, tal como un átomo de carbono, parece incluir una valencia incompleta, entonces se supone que la valencia está satisfecha por uno o más átomos de hidrógeno, aunque estos no estén necesariamente dibujados explícitamente. Se debe inferir que los átomos de hidrógeno son parte del compuesto.

La terminología utilizada en la presente descripción tiene el propósito de describir modalidades particulares únicamente y no pretende ser limitante. Se debe señalar que las formas singulares "un", "una" y "el/la" también incluyen las formas plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" también contempla una mezcla de dos o más compuestos. También cabe señalar que el término "o" se emplea generalmente en el sentido que incluye "y/o" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, en la medida en que los términos "incluido", "que incluye", "tiene", "que tiene", "con" o variantes de estos se utilizan en la descripción detallada y/o en las reivindicaciones, dichos términos pretenden ser inclusivos de manera similar al término "que comprende".

Los términos "aproximadamente" o "alrededor de" significan dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que

dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %, preferentemente hasta el 10 %, con mayor preferencia hasta el 5 % y aún con mayor preferencia hasta el 1 % de un valor dado. Alternativamente, particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces, y con mayor preferencia dentro de 2 veces, de un valor. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique de otra forma, se debe asumir que el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

Como se usan en la presente descripción, los términos “compuestos”, “compuestos descritos en la presente descripción”, “compuestos de la presente solicitud”, “pirazolopirimidinas”, “compuestos de pirazolopirimidina” y expresiones equivalentes se refieren a compuestos descritos en la presente solicitud, por ejemplo, aquellos abarcados por la fórmula estructural I, opcionalmente con referencia a cualquiera de las modalidades aplicables, y también incluye compuestos ilustrativos, tales como los Compuestos 1 a 78, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formas tautoméricas e isómeros, así como también solvatos, ésteres y profármacos de estos cuando corresponda. Cuando es posible una forma zwitteriónica, el compuesto puede representarse como su forma neutra para fines prácticos, pero se entiende que el compuesto también incluye su forma zwitteriónica. Las modalidades en la presente descripción también pueden excluir uno o más de los compuestos. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química o por su nombre químico. En caso de que la estructura química y el nombre químico entren en conflicto, prevalecerá la estructura química.

A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, tautoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura cuando corresponda; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, tautoméricas y geométricas (o

conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la presente descripción. Los presentes compuestos, a menos que se indique de otra forma, también abarcan todas las formas tautómeras posibles del compuesto ilustrado, si las hubiera. El término también incluye compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra más abundantemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen, pero sin limitarse a, ^2H (D), ^3H (T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , cualquiera de los isótopos de azufre, etcétera. Los compuestos también pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. Los compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente descripción y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas modalidades puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente y también puede estar enriquecido enantioméricamente. "Enantioméricamente enriquecido" significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En determinadas modalidades, el compuesto está formado por al menos aproximadamente un 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras modalidades, el compuesto está formado por al menos aproximadamente 95 %, 98 % o 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, que incluye la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) sobre soporte quiral, o mediante la formación y cristalización de sales quirales o se pueden preparar mediante síntesis asimétricas.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de los compuestos de la presente descripción que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas y similares, y sean adecuadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar *in situ*

durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la presente descripción, o por separado cuando se hace reaccionar una función de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (sales de adición de ácidos) o cuando se hace reaccionar una función ácida del compuesto con una base orgánica o inorgánica adecuada (sales de adición de bases).

El término "solvato" se refiere a una asociación física de uno de los presentes compuestos con una o más moléculas del solvente, que incluye moléculas de agua y solvente no acuoso. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas del solvente en la red cristalina de un sólido cristalino. El término "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen, sin limitación, hidratos, hemihidratos, etanolatos, hemietanolatos, n-propanolatos, isopropanolatos, 1-butanolatos, 2-butanolato y solvatos de otros solventes fisiológicamente aceptables, tales como los solventes de Clase 3 descritos en la *Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), Guía para la Industria, Impurezas Q3C: Solventes residuales* (1997). En consecuencia, el compuesto como se describe en la presente descripción también incluye cada uno de sus solvatos y mezclas de estos.

Como se usa en la presente descripción, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados mediante el proceso de la presente descripción que pueden hidrolizar *en vivo* e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal de este. Los grupos de éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero sin limitarse a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos de grupos hidroxilo y ésteres alquílicos de un grupo ácido. Otros grupos éster incluyen ésteres de sulfonato o sulfato.

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en la presente descripción se refiere a los profármacos de los compuestos formados mediante el proceso de la presente descripción que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados

para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso previsto. El término "profármaco", como se usa en la presente descripción, significa un compuesto que es convertible *en vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto delineado por las fórmulas de la presente descripción.

También se pueden utilizar abreviaturas en toda la solicitud, a menos que se indique de otra forma, dichas abreviaturas pretenden tener el significado generalmente entendido en el campo. Ejemplos de tales abreviaturas incluyen Me (metilo), Et (etilo), Pr (propilo), i-Pr (isopropilo), Bu (butilo), t-Bu (terc-butilo), i-Bu (isobutilo), s-Bu (sec-butilo), c-Bu (ciclobutilo), Ph (fenilo), Bn (bencilo), Bz (benzoilo), CBz o Cbz o Z (carbobenciloxi), Boc o BOC (terc-butoxicarbonilo), y Su o Suc (succinimida).

El número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbonado puede indicarse mediante el prefijo "C_x-C_y" o "C_{x-y}" donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Sin embargo, cuando el prefijo "C_x-C_y" o "C_{x-y}" se asocia con un grupo que incorpora uno o más heteroátomos por definición (por ejemplo, heterocicloalquilo, heteroarilo, etcétera), entonces x e y definen respectivamente el número mínimo y máximo de átomos en el ciclo, que incluyen los átomos de carbono así como también el (los) heteroátomo(s).

El término "heteroátomo" incluye átomos distintos de carbono e hidrógeno, tales como, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, forma sustituida de nitrógeno y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico.

El término "alquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₈" contiene de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitarse a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, n-hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alquenilo", como se usa en la presente descripción, denota un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₈" contiene de dos a

ocho átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero sin limitarse a, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

El término "alquinilo", como se usa en la presente descripción, denota un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₈" contiene de dos a ocho átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

Los términos "cicloalquilo", "alicíclico", "carbocíclico" y expresiones equivalentes se refieren a un grupo que comprende un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (no aromático) en un sistema de anillos monocíclico o policíclico, que incluye espiro (que comparte un átomo), fusionado (que comparte al menos un enlace) o sistemas de anillos carbocíclicos con puente (que comparten dos o más enlaces), que tienen de tres a quince miembros en anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-2-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclohexilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-2-ilo, ciclohexen-3-ilo, cicloheptilo, biciclo[4,3,0]nonanilo, norbornilo y similares. El término cicloalquilo incluye tanto grupos cicloalquilo no sustituidos como grupos cicloalquilo sustituidos. El término "cicloalquilo C_{3-n}" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 al número "n" indicado de átomos de carbono en la estructura del anillo. A menos que el número de carbonos se especifique de cualquier otra manera, los grupos "cicloalquilo inferior", como se usan en la presente descripción, tienen al menos 3 e igual o menos de 8 átomos de carbono en su estructura de anillo.

Como se usan en la presente descripción, los términos "heterocicloalquilo", "heterociclilo" y similares se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros químicamente estable que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un heterocicloalquilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier

heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura químicamente estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroditienilo, tetrahidrotienilo, tiomorfolino, tiofanilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihydrofuranilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, quinolizino, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo y similares. Los grupos heterocicloalquilo también incluyen grupos en los que un anillo heterocicloalquilo se fusiona con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, cromenilo, fenantridinilo, 2-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, octahydroindolilo, o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocicloalquilo. Un grupo heterocicloalquilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterocicloalquilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente. El término "heterocicloalquilo C_{3-n}" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene de 3 al número "n" indicado de átomos en la estructura del anillo, que incluyen átomos de carbono y heteroátomos.

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

El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxi" o "ariloxialquilo", se refiere a grupos aromáticos que tienen $4n+2$ electrones π (pi) conjugados, en donde n es un número entero de 1 a 3, en un resto monocíclico o un sistema de anillos fusionados bicíclico o tricíclico que tiene un total de

seis a 15 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo de arilo". En determinadas modalidades de la presente descripción, "arilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, azulenilo, antracilo y similares, que pueden portar uno o más sustituyentes. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero sin limitarse a, bencilo, fenetilo y similares. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se usa en la presente descripción, un grupo en donde un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, indenilo, ftalimidilo, naftimidilo, fluorenilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares. El término "arilo C_{6-n}" se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 al número "n" indicado de átomos en la estructura del anillo.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refiere a grupos aromáticos que tienen $4n+2$ electrones $\pi(\pi)$ conjugados, en donde n es un número entero de 1 a 3 (por ejemplo, que tiene de 5 a 18 átomos en el anillo, preferentemente 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" es como se definió anteriormente. Un heteroarilo puede ser un anillo único o dos o más anillos fusionados. El término "heteroarilo", como se usa en la presente descripción, también incluye grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos de arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo (furilo), pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benztienilo (benzotiofenilo), benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo (por ejemplo pirrolo[3.2-b]piridinilo o pirrolo[3.2-c]piridinilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo pirazolo[1,5-a]piridinilo), furopiridinilo, purinilo, imidazopirazinilo (por ejemplo imidazo[4,5-b]pirazinilo), quinolilo (quinolinilo), isoquinolilo (isoquinolinilo), quinolonilo,

isoquinolonilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, naftiridinilo, y pteridinil carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. Los grupos heteroarilo incluyen 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 están independientemente opcionalmente sustituidas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares. Por ejemplo, el término "heteroarilo C_{5-n}" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 5 al número "n" indicado de átomos en la estructura del anillo, que incluyen átomos de carbono y heteroátomos.

El término "halógeno" o "halo" designa un átomo de halógeno, es decir, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

Como se describe en la presente descripción, los compuestos de la presente descripción pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de otra forma, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cualquiera o 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 en la presente descripción son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos químicamente estables o químicamente viables. El término "químicamente estable", como se usa en la presente descripción, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente descripción.

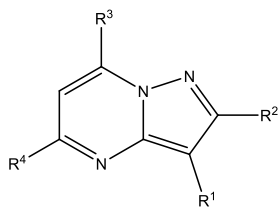
Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a halógeno (F, Cl, Br, I), OH, CO₂H, alcoxi, oxo, tiooxo, NO₂, CN, CF₃, CHF₂, NH₂, NHalquilo, NHalquenilo, NHalquinilo, NHcicloalquilo, NHarilo, NHheteroarilo, NHheterocicloalquilo, dialquilamino, diarilamino, diheteroarilamino, dicicloalquilamino, diheterocicloalquilamino, N-alquil-N-arilamino, N-alquil-N-heteroarilamino, N-alquil-N-

cicloalquilamino, N-alquil-N-heterocicloalquilamino, O-alquilo, O-alquenilo, O-alquinilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-haloalquilo, O-heterocicloalquilo, C(O)alquilo, C(O)alquenilo, C(O)alquinilo, C(O)cicloalquilo, C(O)arilo, C(O)heteroarilo, C(O)heterocicloalquilo, CO₂alquilo, CO₂alquenilo, CO₂alquinilo, CO₂cicloalquilo, CO₂arilo, CO₂heteroarilo, CO₂heterocicloalquilo, OC(O)alquilo, OC(O)alquenilo, OC(O)alquinilo, OC(O)cicloalquilo, OC(O)arilo, OC(O)heteroarilo, OC(O)heterocicloalquilo, C(O)NH₂, C(O)NHalquilo, C(O)NHalquenilo, C(O)NHalquinilo, C(O)NHcicloalquilo, C(O)NHarilo, C(O)NHheteroarilo, C(O)NHheterocicloalquilo, OCO₂alquilo, OCO₂alquenilo, OCO₂alquinilo, OCO₂cicloalquilo, OCO₂arilo, OCO₂heteroarilo, OCO₂heterocicloalquilo, OC(O)NH₂, OC(O)NHalquilo, OC(O)NHalquenilo, OC(O)NHalquinilo, OC(O)NHcicloalquilo, OC(O)NHarilo, OC(O)NHheteroarilo, OC(O)NHheterocicloalquilo, OP(O)(Oalquilo)₂, OP(O)(OH)₂, OP(O)(Oalquenilo)₂, OP(O)(Oalquinilo)₂, OP(O)(Ocicloalquilo)₂, OP(O)(Oarilo)₂, OP(O)(Oheteroarilo)₂, OP(O)(Oheterocicloalquilo)₂, NHC(O)alquilo, NHC(O)alquenilo, NHC(O)alquinilo, NHC(O)cicloalquilo, NHC(O)arilo, NHC(O)heteroarilo, NHC(O)heterocicloalquilo, NHCO₂alquilo, NHCO₂alquenilo, NHCO₂alquinilo, NHCO₂cicloalquilo, NHCO₂arilo, NHCO₂heteroarilo, NHCO₂heterocicloalquilo, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHalquilo, NHC(O)NHalquenilo, NHC(O)NHalquinilo, NHC(O)NHcicloalquilo, NHC(O)NHarilo, NHC(O)NHheteroarilo, NHC(O)NHheterocicloalquilo, NHC(S)NH₂, NHC(S)NHalquilo, NHC(S)NHalquenilo, NHC(S)NHalquinilo, NHC(S)NHcicloalquilo, NHC(S)NHarilo, NHC(S)NHheteroarilo, NHC(S)NHheterocicloalquilo, NHC(NH)NH₂, NHC(NH)NHalquilo, NHC(NH)NHalquenilo, NHC(NH)NHalquinilo, NHC(NH)NHcicloalquilo, NHC(NH)NHarilo, NHC(NH)NHheteroarilo, NHC(NH)NHheterocicloalquilo, NHC(NH)alquilo, NHC(NH)alquenilo, NHC(NH)alquinilo, NHC(NH)cicloalquilo, NHC(NH)arilo, NHC(NH)heteroarilo, NHC(NH)heterocicloalquilo, C(NH)NHalquilo, C(NH)NHalquenilo, C(NH)NHalquinilo, C(NH)NHcicloalquilo, C(NH)NHarilo, C(NH)NHheteroarilo, C(NH)NHheterocicloalquilo, S(O)alquilo, S(O)alquenilo, S(O)alquinilo, S(O)cicloalquilo, S(O)arilo, S(O)₂alquilo, S(O)₂alquenilo, S(O)₂alquinilo, S(O)₂cicloalquilo, S(O)₂arilo, S(O)heteroarilo, S(O)heterocicloalquilo, SO₂NH₂, SO₂NHalquilo, SO₂NHalquenilo, SO₂NHalquinilo, SO₂NHcicloalquilo, SO₂NHarilo,

SO₂NHheteroarilo, SO₂NHheterocicloalquilo, NHSO₂alquilo, NHSO₂alquenilo, NHSO₂alquinilo, NHSO₂cicloalquilo, NHSO₂arilo, NHSO₂heteroarilo, NHSO₂heterocicloalquilo, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, carbocíclico, heterocicloalquilo, polialcoxialquilo, polialcoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, SH, S-alquilo, S-alquenilo, S-alquinilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-heterocicloalquilo o metiltiometilo. Cada uno de estos sustituyentes también puede sustituirse adicionalmente cuando sea posible.

El presente documento, por lo tanto, se refiere a compuestos de pirazolopirimidina como se define en la presente descripción y en los párrafos siguientes. Cuando se hace referencia a restos químicos, la descripción de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. De manera similar, la descripción de una modalidad para una variable en la presente descripción incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o parte de esta. Como tal, las siguientes modalidades están presentes solas o en combinación, si corresponde.

Los presentes compuestos presentan una estructura central de pirazolopirimidina a la que se unen sustituyentes definidos. Los compuestos ilustrativos tal como se definen en la presente descripción se ilustran mediante la Fórmula general I:



Fórmula I

en donde,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, -X¹-cicloalquilo C₃₋

10 opcionalmente sustituido, $-X^1$ -heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, $-X^1$ -arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y $-X^1$ -heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido;

R^4 se selecciona de NH_2 , alcoxi C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, $-X^2$ -cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido y $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido;

X^1 se selecciona de O y NR^5 , en donde R^5 es H o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

y

X^2 se selecciona de O y NR^6 , en donde R^6 es H o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

o un isómero y/o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por ejemplo, R^1 puede ser un arilo C_6 opcionalmente sustituido tal como un grupo 4-clorofenilo.

En algunos ejemplos, R^4 es NH_2 . Alternativamente, R^4 se selecciona de alcoxi C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, $-X^2$ -cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido y $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido.

En algunos ejemplos, R^4 es un alcoxi C_{1-12} opcionalmente sustituido, preferentemente alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, con mayor preferencia un alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido. En otros ejemplos, R^4 es un alquilamino C_{1-12} o dialquilamino C_{1-12} opcionalmente sustituido, preferentemente alquilamino C_{1-6} o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido, con mayor preferencia alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{1-4} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el alquilo o alcoxi se sustituye preferentemente con uno o más grupos seleccionados de OH, CO_2H , CO_2NH_2 , $CO_2NHalquilo$ C_{1-6} , $CO_2N(alquilo\ C_{1-6})_2$, $P(O)(alquilo\ C_{1-6})_2$, $NHC(O)alquilo\ C_{1-6}$, $N(alquilo\ C_{1-6})C(O)alquilo\ C_{1-6}$, preferentemente OH.

Aún en otros ejemplos, R^4 es un cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, preferentemente cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, con mayor preferencia cicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el heterocicloalquilo se une al núcleo de

pirazolopirimidina a través de un átomo de nitrógeno del heterocicloalquilo. En una modalidad, el heterocicloalquilo se selecciona de los grupos pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

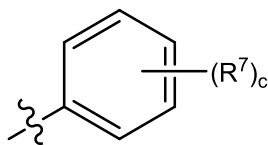
En ejemplos adicionales, R^4 es un $-X^2$ -cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido o $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido, preferentemente $-X^2$ -cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, con mayor preferencia $-X^2$ -cicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido o $-X^2$ -heterocicloalquilo C_{4-5} opcionalmente sustituido. Cuando X^2 es NR^6 , preferentemente en donde R^6 es H o alquilo C_{1-3} , preferentemente metilo.

Un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo presente en R^4 puede sustituirse con uno o más grupos seleccionados de OH, CO_2H , CO_2NH_2 , CO_2N (alquilo C_{1-6})₂, $P(O)$ (alquilo C_{1-6})₂, $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} , N (alquilo C_{1-6}) $C(O)$ alquilo C_{1-6} , cada uno opcionalmente sustituido, y en donde dicho grupo se une opcionalmente al cicloalquilo o heterocicloalquilo a través de un alquilo C_{1-6} , preferentemente OH u OH unido a través de un alquilo C_{1-6} , o a través de un alquilo C_{1-4} o un alquilo C_{1-3} .

En algunos ejemplos, R^3 puede ser un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un alquilamino C_{1-6} o dialquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En otros ejemplos, R^3 es un grupo arilo C_6 , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{4-7} o heterocicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, o un arilo C_6 , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{4-7} o heterocicloalquilo C_{4-7} unido al núcleo de pirazolopirimidina a través de X^1 .

En algunos ejemplos, R^3 es o comprende un grupo arilo de la fórmula:



en donde,

R^7 se selecciona, independientemente en cada aparición, de halógeno, OH, OR^9 , CN, NO_2 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(R^{10})=NR^{10}$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^{10})SO_2R^9$, $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$, $N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$, $B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-}

6, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₄₋₁₀;

R⁸ se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₄₋₁₀, arilo C₆, y heteroarilo C₅₋₁₀, o dos R⁸ se toman junto con su(s) átomo(s) adyacente(s) para formar un grupo heterocicloalquilo C₄₋₁₀;

R⁹ se selecciona, independientemente en cada aparición, de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆ y heteroarilo C₅₋₆; y

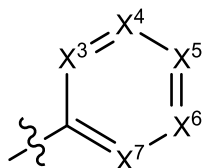
R¹⁰ se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆ y heteroarilo C₅₋₆; y

c es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

Preferentemente, R⁷ se selecciona de CN, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, CH₃, CF₃, etc.), y OR⁹, en donde R⁹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Alternativamente, R³ es o comprende un grupo arilo o heteroarilo de la fórmula:



en donde,

X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan cada uno independientemente de N y CR¹¹, en donde a lo máximo tres de X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son N, o en donde uno de dos X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ adyacentes está ausente y el otro es O, S o NR¹⁰;

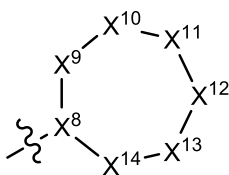
R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente descripción; y

R¹¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, halógeno, OH, OR⁹, CN, NO₂, C(O)R⁹, C(O)N(R⁸)₂, C(R¹⁰)=NR¹⁰, SO₂R⁹, SO₂N(R⁸)₂, N(R¹⁰)C(O)R⁹, N(R¹⁰)SO₂R⁹, N(R¹⁰)C(O)N(R⁸)₂, N(R¹⁰)SO₂N(R⁸)₂, N(R⁸)₂, P(O)(R⁸)₂, P(O)(OR⁸)₂, B(OR⁸)₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo C₄₋₁₀;

en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

En algunos ejemplos, uno de X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es N, preferentemente uno de X^4 y X^6 , X^4 es N y X^3 , X^6 y X^7 son cada uno CH. En una modalidad, X^5 es CR^{11} y R^{11} se selecciona de CN, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, CH_3 , CF_3 , etc.) y OR^9 , en donde R^9 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Por otro lado, cuando R^3 es o comprende un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, entonces el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser de la fórmula:



en donde,

X^8 se selecciona de N y CR^{11} ;

X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} se seleccionan cada uno independientemente de O, NR^{12} , SO_2 y $C(R^{13})_2$, en donde a lo máximo dos de X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} son o comprenden O, N o S, y/o en donde hasta 3 de X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} están ausentes para formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros, y/o dos o tres de X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} y X^{14} se toman juntos para formar un puente a través de uno a tres átomos de puente adicionales, por ejemplo, átomos de carbono;

R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen en la presente descripción;

R^{12} se selecciona de se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$, $B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo C_{4-10} ; y

R^{13} se selecciona, independientemente en cada aparición, de hidrógeno, halógeno, OH, OR^9 , CN, NO_2 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(R^{10})=NR^{10}$, SO_2R^9 , $SO_2N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^{10})SO_2R^9$, $N(R^{10})C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})SO_2N(R^8)_2$, $N(R^8)_2$, $P(O)(R^8)_2$, $P(O)(OR^8)_2$, $B(OR^8)_2$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo C_{4-10} o dos R^{13} se toman junto con su(s) átomo(s) adyacente(s) para formar un grupo cicloalquilo C_{4-10} o heterocicloalquilo C_{4-10} ;

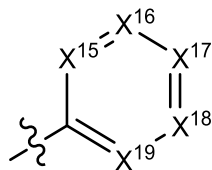
en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

En algunos ejemplos preferidos, X^8 es N. En algunas modalidades preferidas, X^{11} es NR^{12} o X^{11} es $C(R^{13})_2$. En otros ejemplos, X^{12} está ausente y/o X^9 y X^{14} están ausentes.

En algunos ejemplos de los compuestos, al menos un R^{13} se selecciona, independientemente en cada aparición, de OH, OR^9 , $C(O)N(R^8)_2$, $N(R^{10})C(O)R^9$, $N(R^8)_2$ y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

El presente grupo R^3 puede incluir un enlazador X^1 , por ejemplo X^1 puede ser O o NR^5 como se definió anteriormente, preferentemente X^1 es NR^5 y R^5 es H. En otros ejemplos, X^1 está ausente.

Algunos de los compuestos de fórmula I, el grupo R^2 un arilo C_6 opcionalmente sustituido o heteroarilo C_{5-6} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^2 puede ser un grupo funcional de fórmula:



en donde,

X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} se seleccionan cada uno independientemente de N y CR^{11} , en donde a lo máximo tres de X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} son N, o en donde uno de dos X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} adyacentes está ausente y el otro es O, S o NR^{10} ;

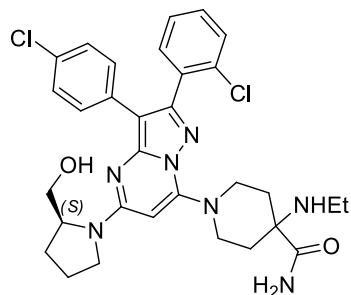
en donde R^{10} y R^{11} son como se definen en la presente descripción; y

en donde dicho grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera adicional.

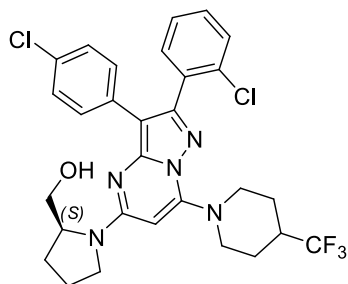
En algunos ejemplos, X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} son cada uno CR^{11} . Por ejemplo, X^{15} es CR^{11} , en donde R^{11} se selecciona de halógeno y OR^9 y/o X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} son cada uno CR^{11} , en donde R^{11} es hidrógeno. En una modalidad, R^2 es un grupo 2-metoxifenilo o 2-clorofenilo. Alternativamente, al menos uno de X^{15} , X^{16} , X^{17} , X^{18} y X^{19} es N. En algunos compuestos, X^{16} puede ser N o CH. En el mismo u otros compuestos, X^{17} puede

ser CR^{11} , en donde R^{11} es ciano, halógeno, alquilo halogenado u OR^9 , preferentemente ciano. Por ejemplo, R^2 puede ser un grupo 4-cianofenilo o 6-ciano-3-piridilo.

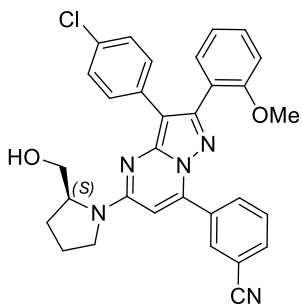
Los ejemplos no limitantes de los compuestos de fórmula I comprenden:



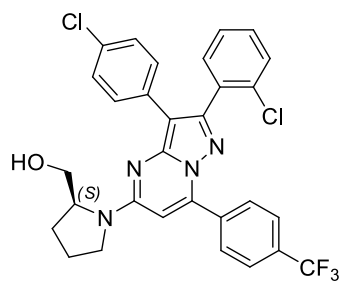
Compuesto 1



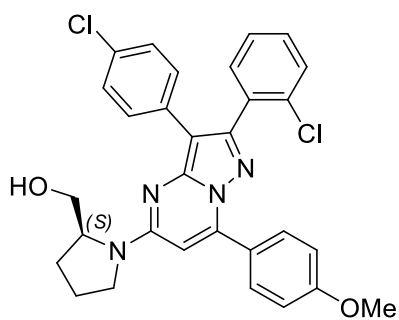
Compuesto 2



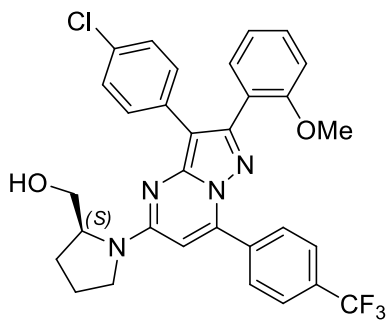
Compuesto 3



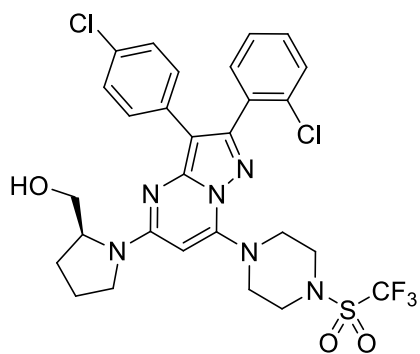
Compuesto 4



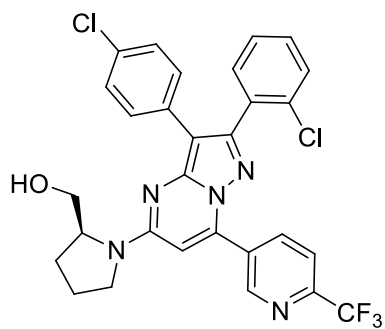
Compuesto 5



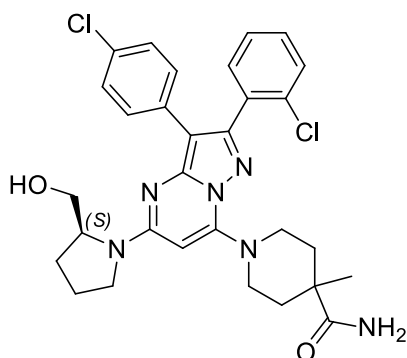
Compuesto 6



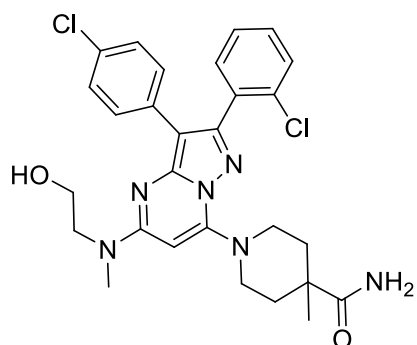
Compuesto 7



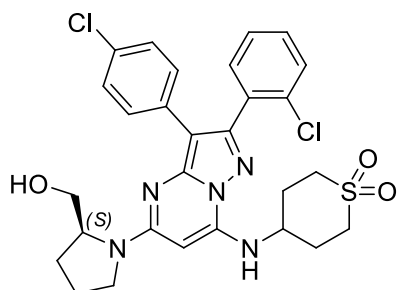
Compuesto 8



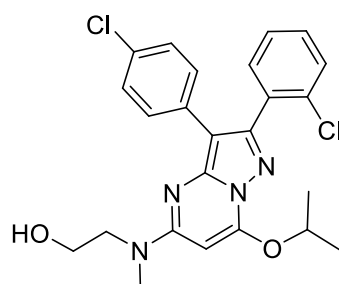
Compuesto 9



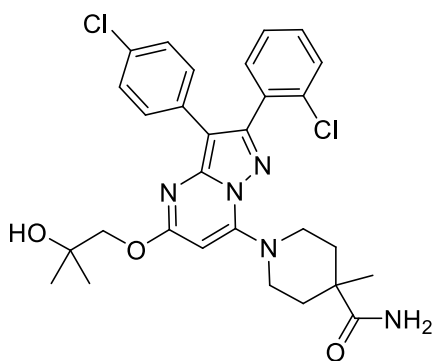
Compuesto 10



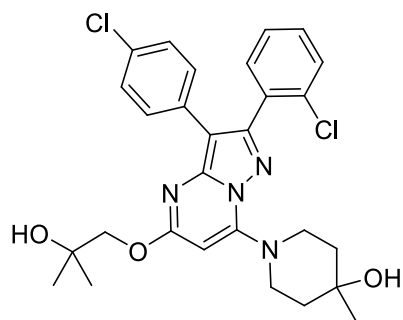
Compuesto 11



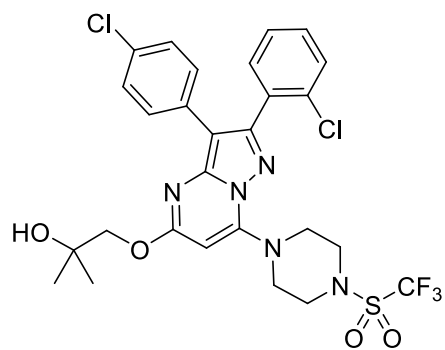
Compuesto 12



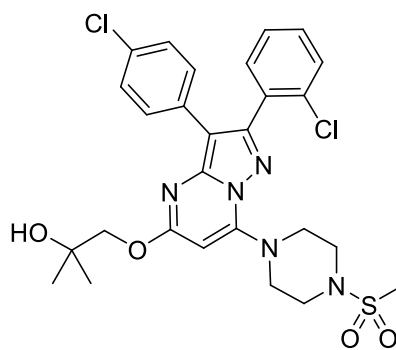
Compuesto 13



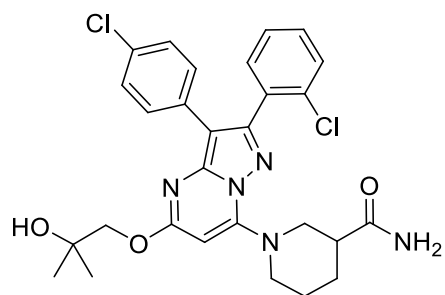
Compuesto 14



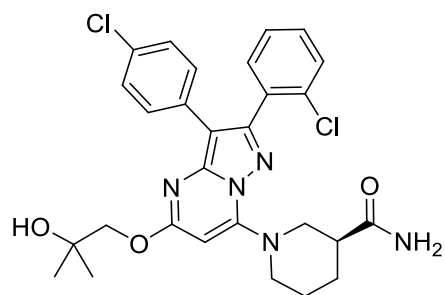
Compuesto 15



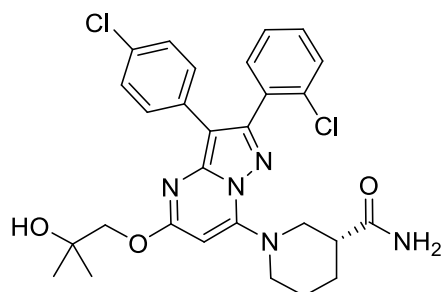
Compuesto 16



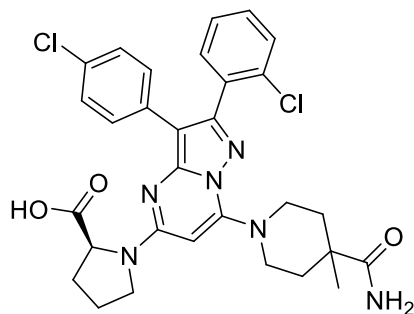
Compuesto 17



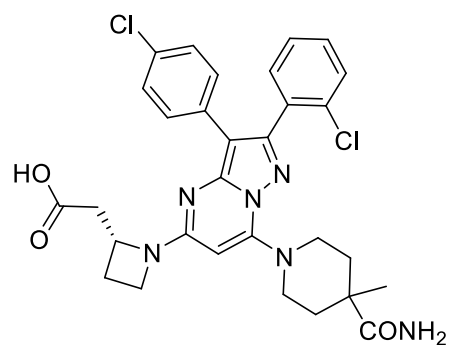
Compuesto 17(S)



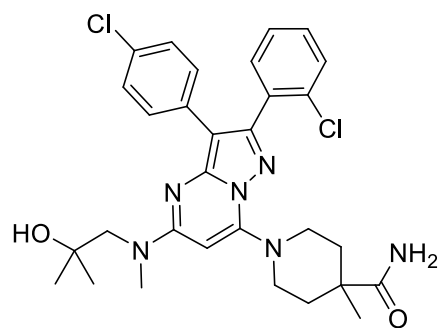
Compuesto 17(R)



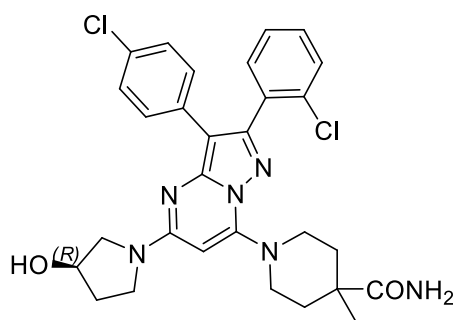
Compuesto 18



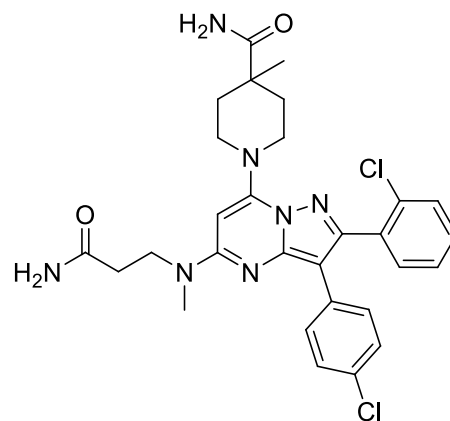
Compuesto 19



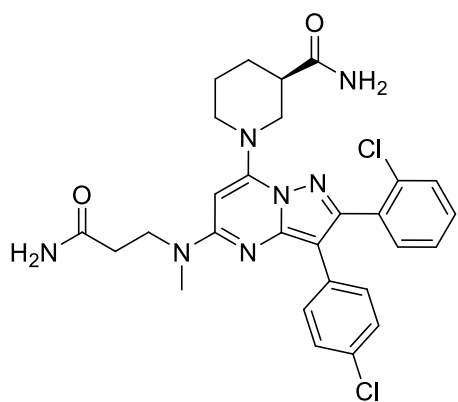
Compuesto 20



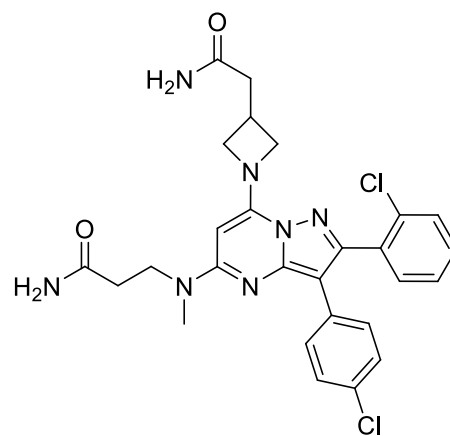
Compuesto 21



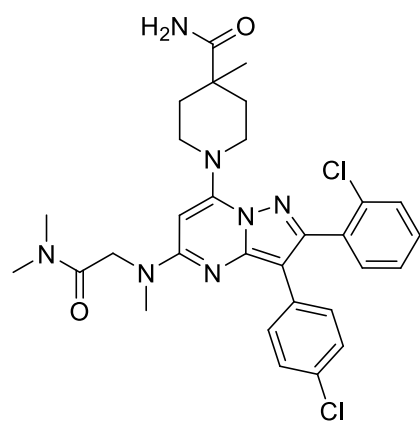
Compuesto 22



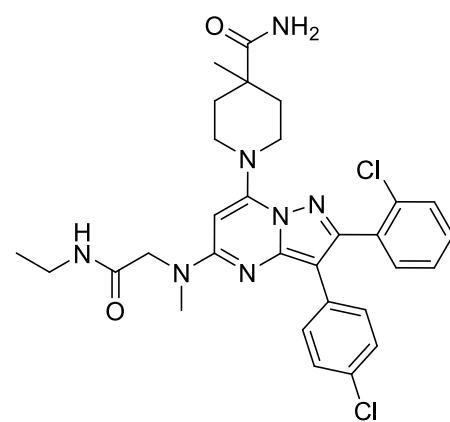
Compuesto 23



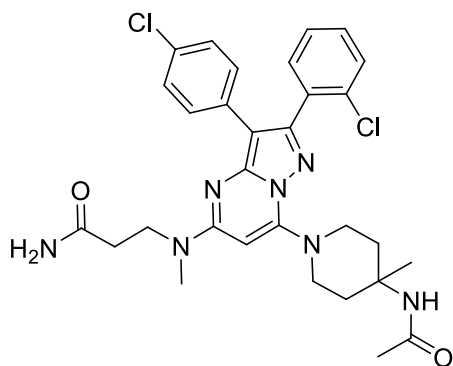
Compuesto 24



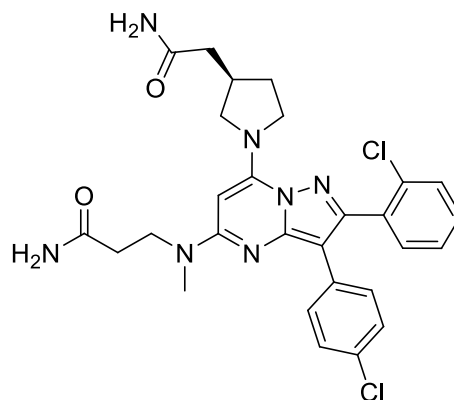
Compuesto 25



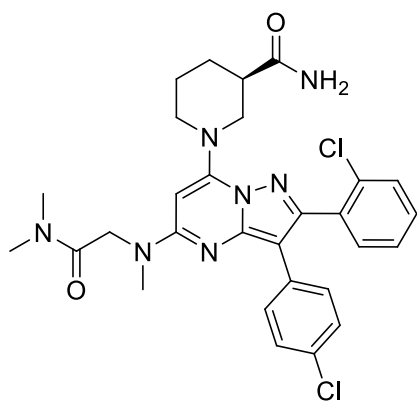
Compuesto 26



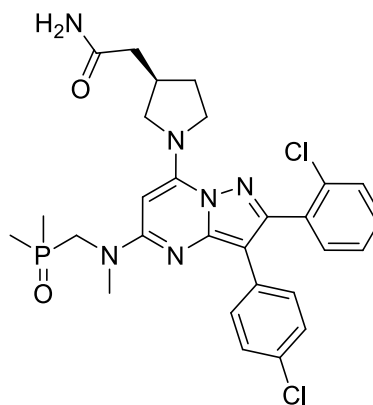
Compuesto 27



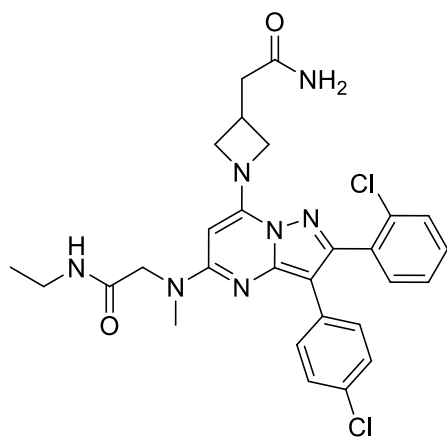
Compuesto 28



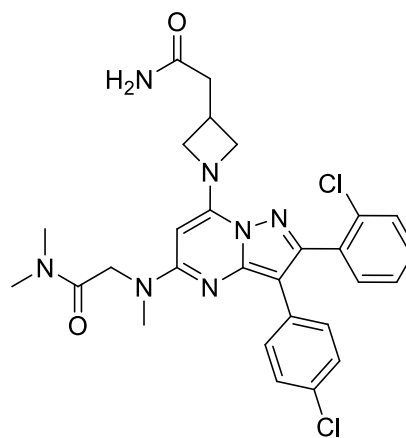
Compuesto 29



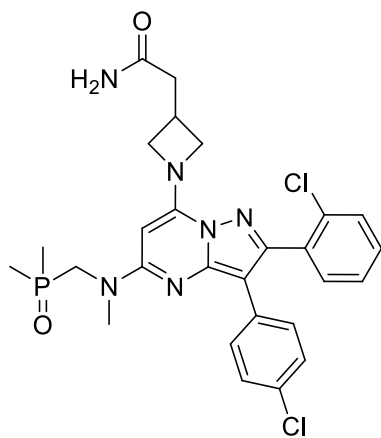
Compuesto 30



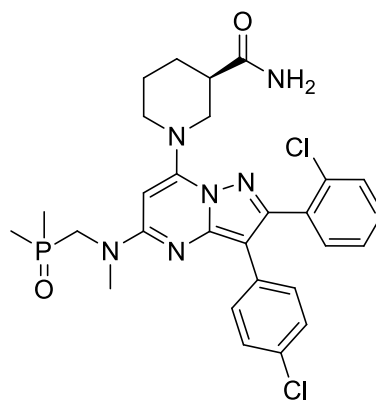
Compuesto 31



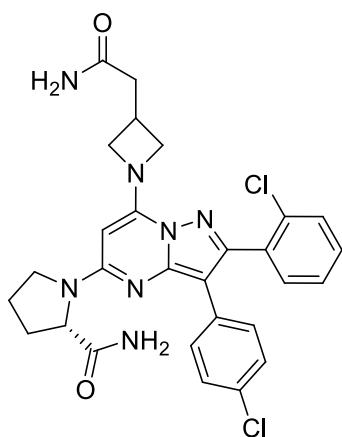
Compuesto 32



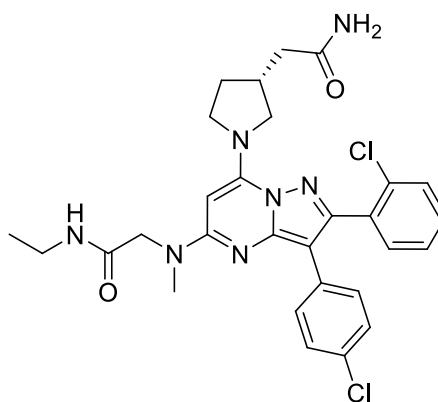
Compuesto 33



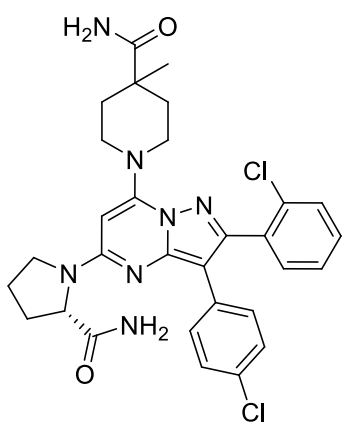
Compuesto 34



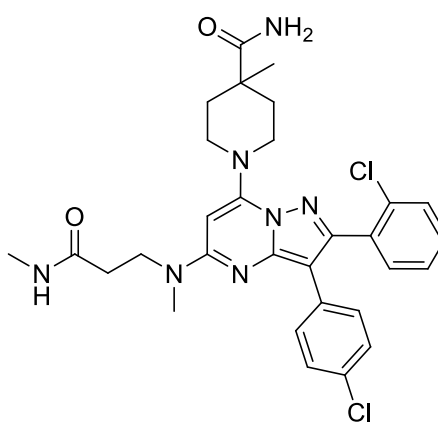
Compuesto 35



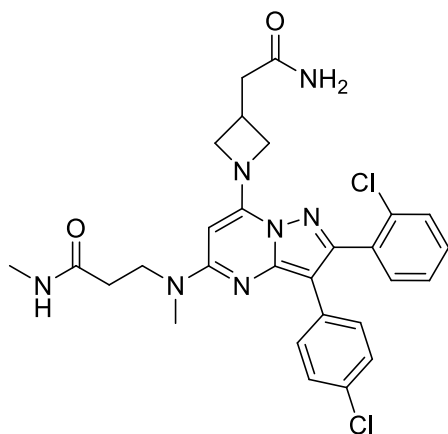
Compuesto 36



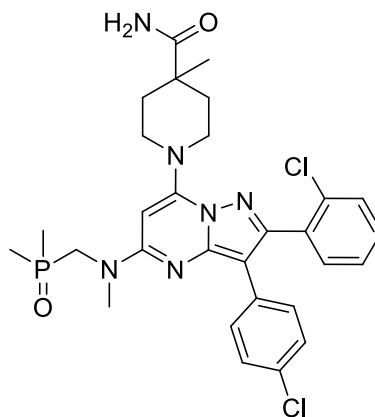
Compuesto 37



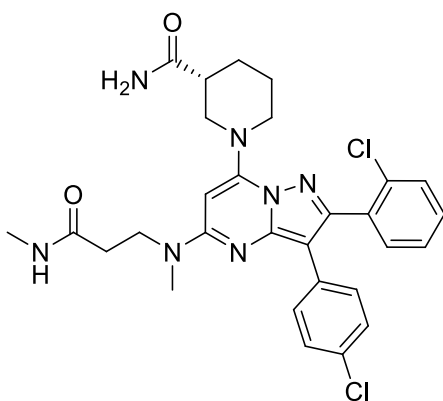
Compuesto 38



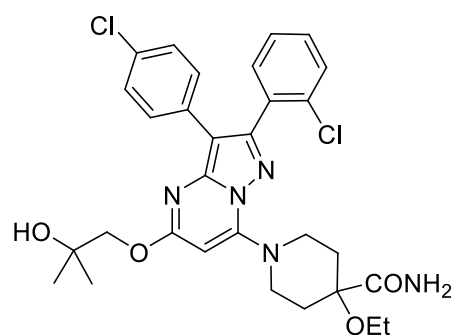
Compuesto 39



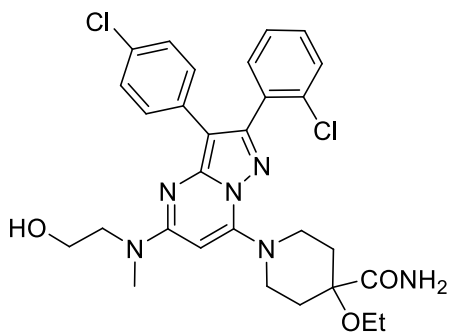
Compuesto 40



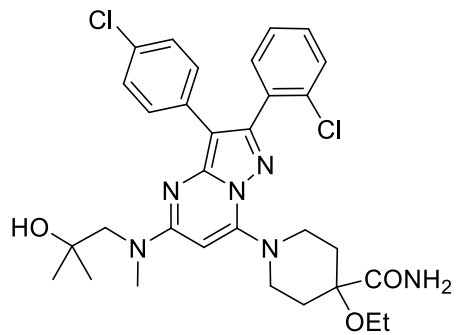
Compuesto 41



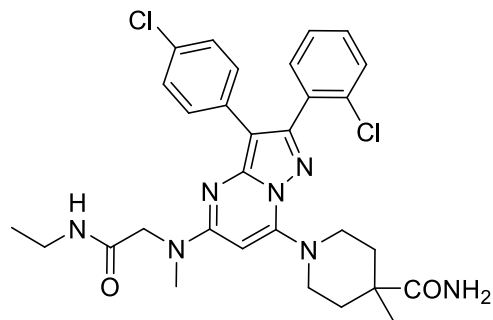
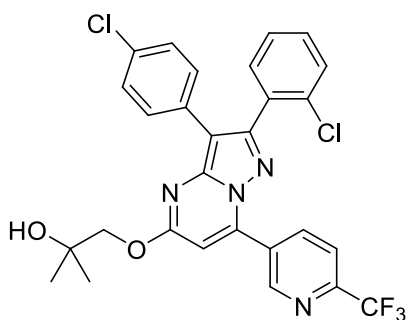
Compuesto 42



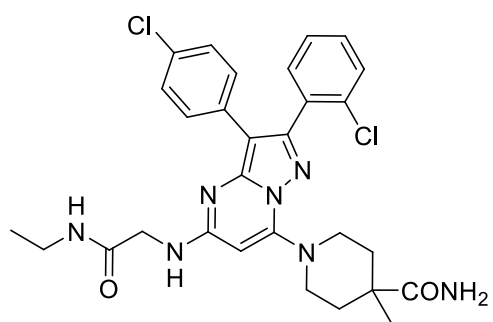
Compuesto 43



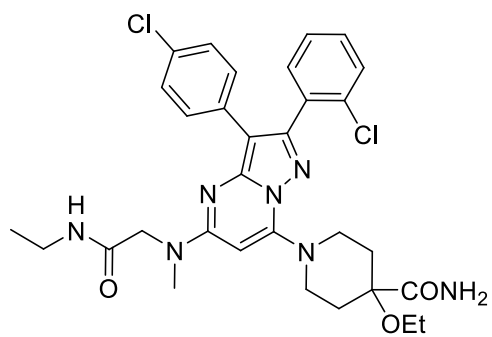
Compuesto 44



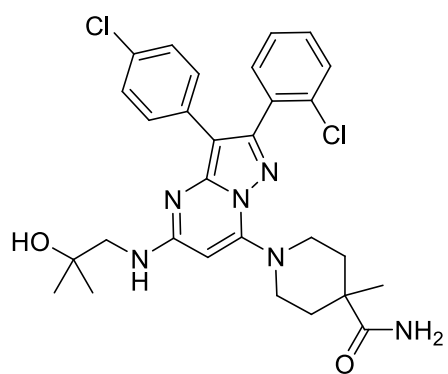
Compuesto 45



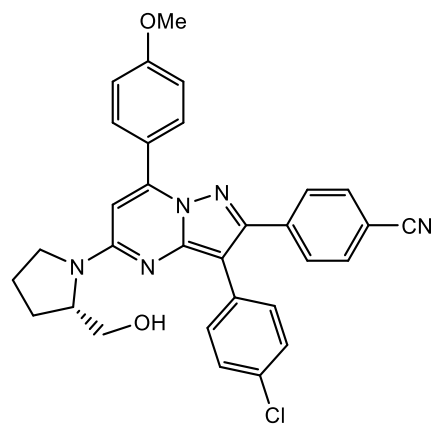
Compuesto 46



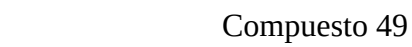
Compuesto 47



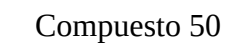
Compuesto 48

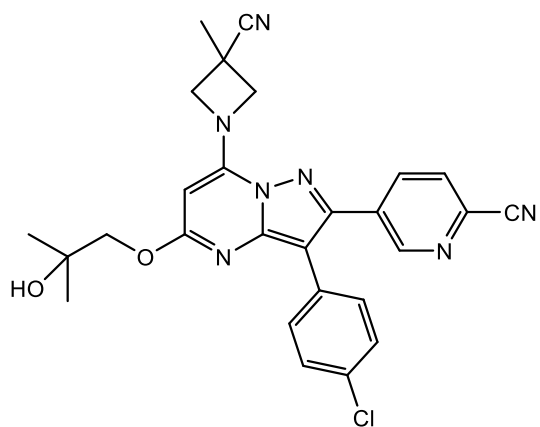


Compuesto 49

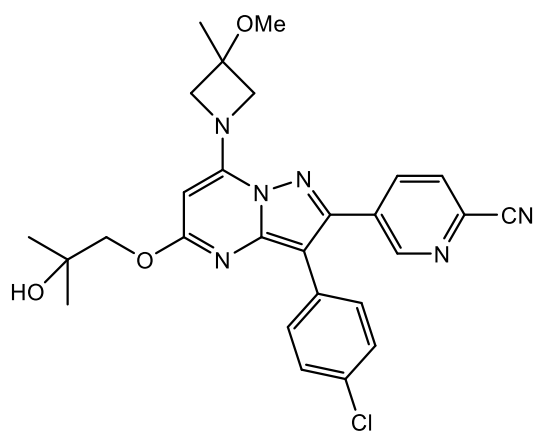


Compuesto 50

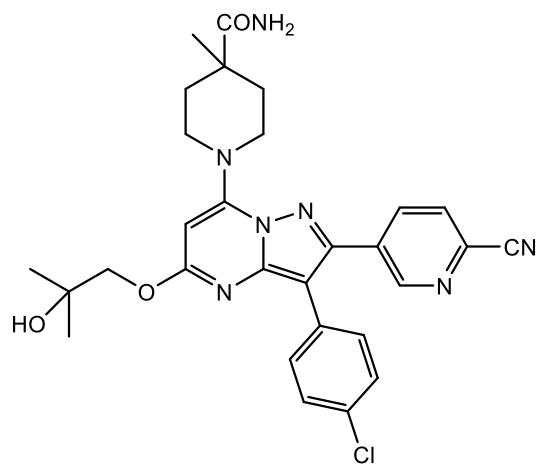
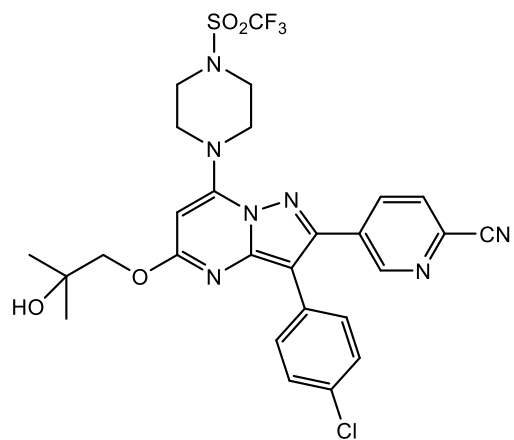




Compuesto 51

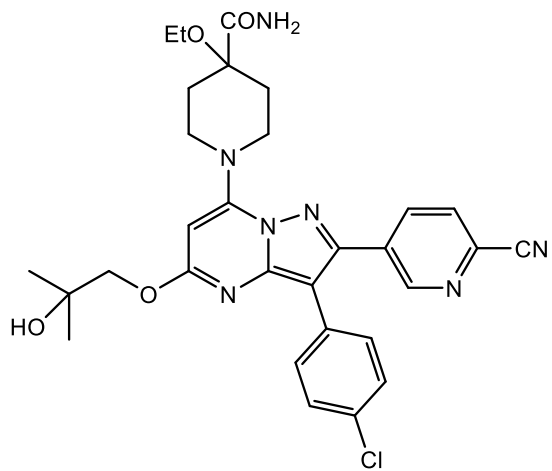


Compuesto 52

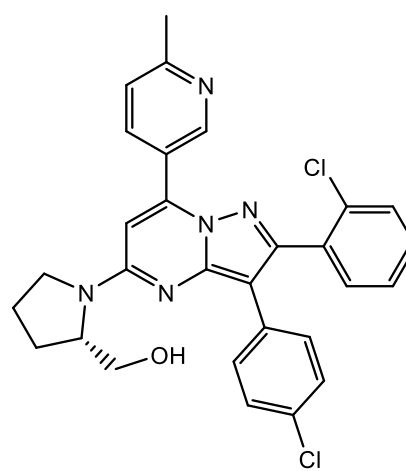


Compuesto 53

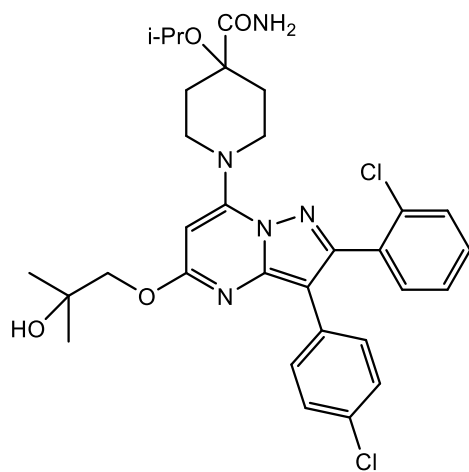
Compuesto 54



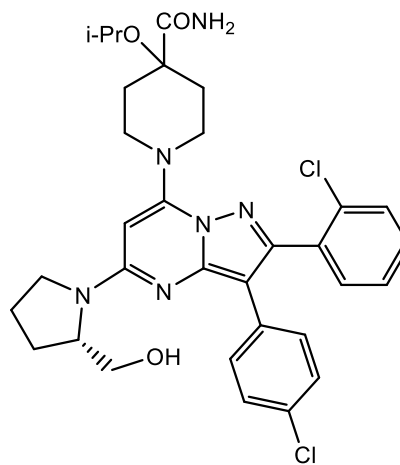
Compuesto 55



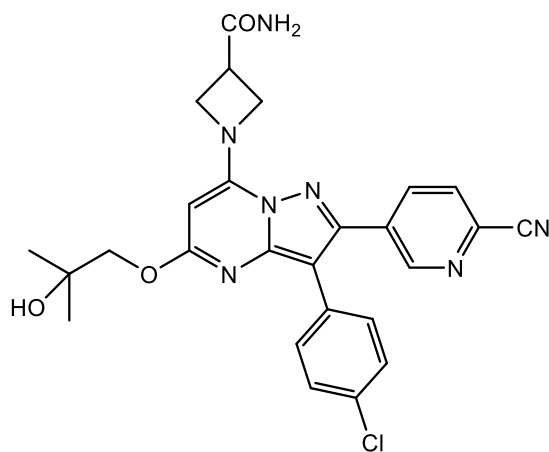
Compuesto 56



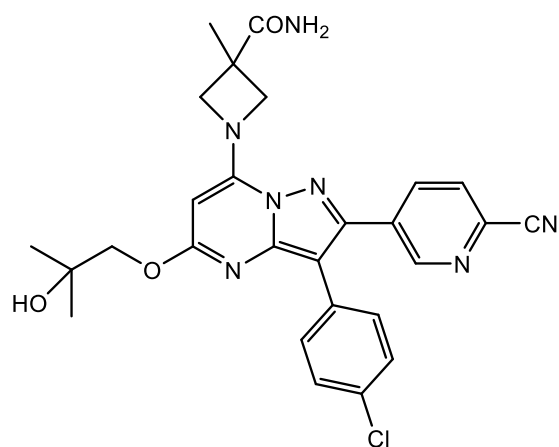
Compuesto 57



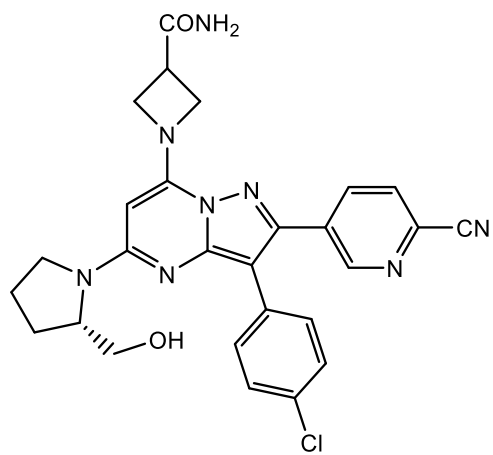
Compuesto 58



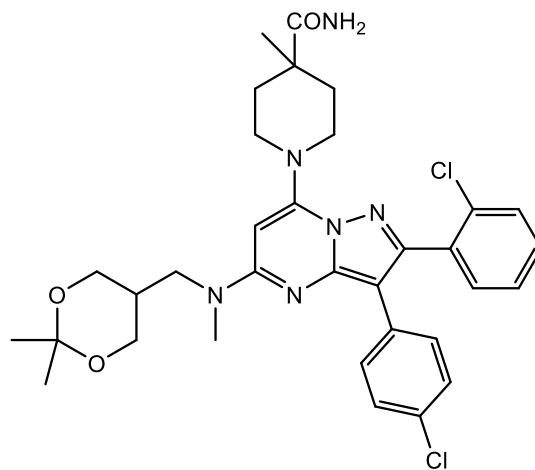
Compuesto 59



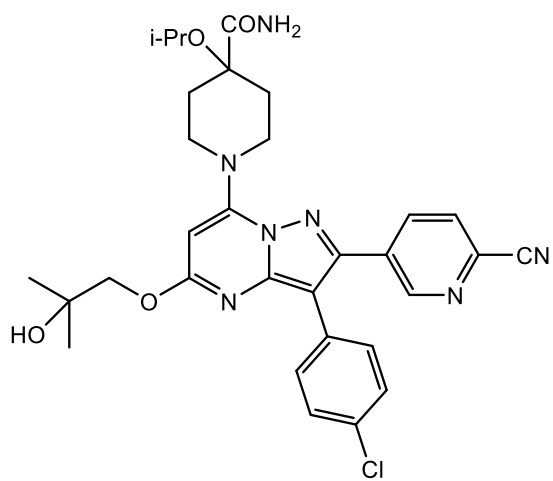
Compuesto 60



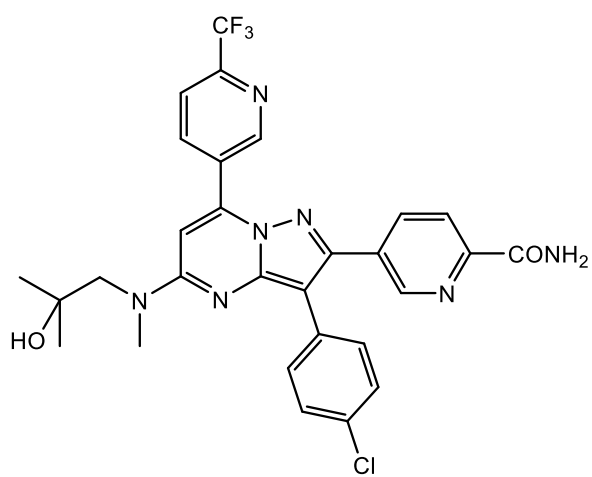
Compuesto 61



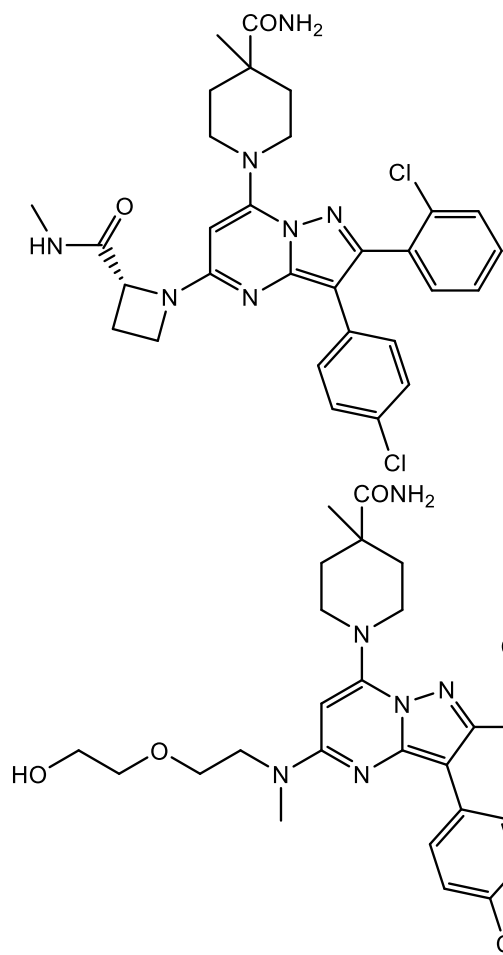
Compuesto 62



Compuesto 63

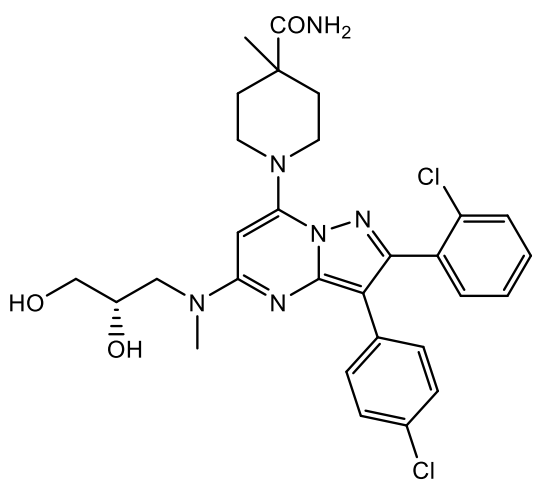


Compuesto 64

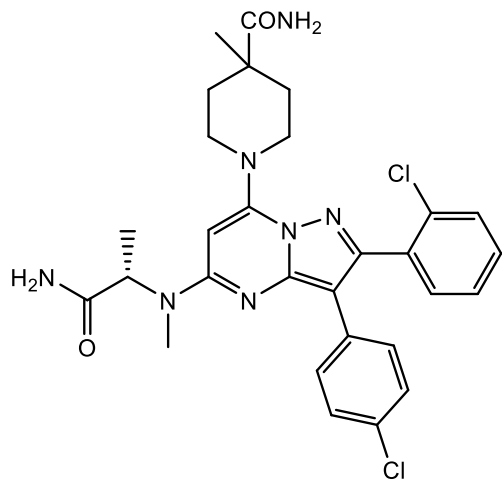


Compuesto 65

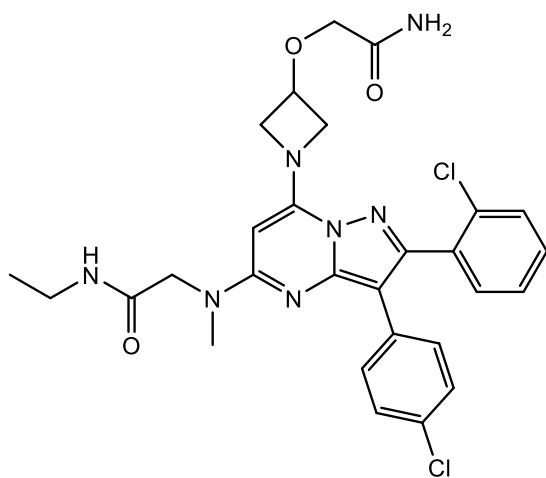
Compuesto 66



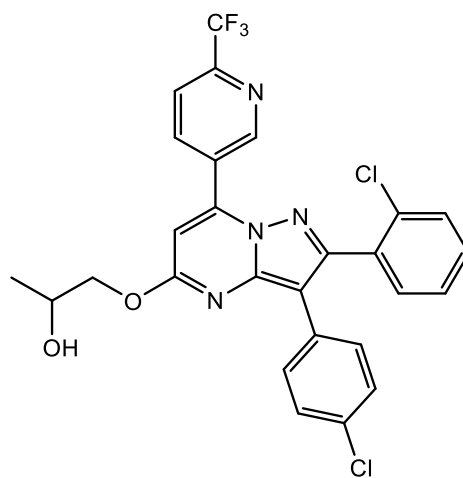
Compuesto 67



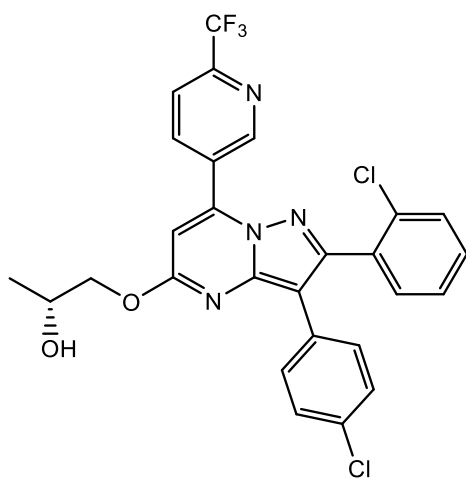
Compuesto 68



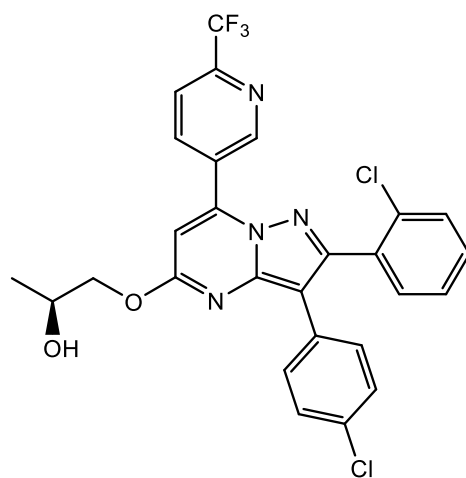
Compuesto 69



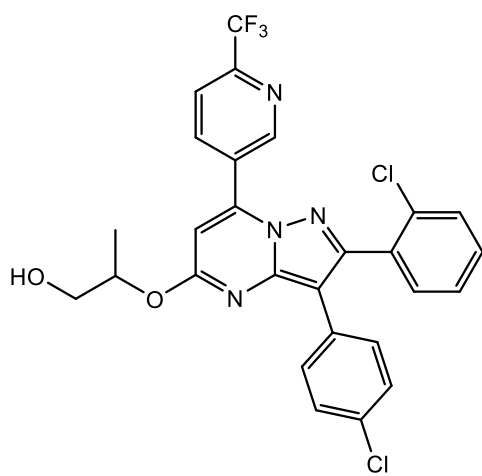
Compuesto 70



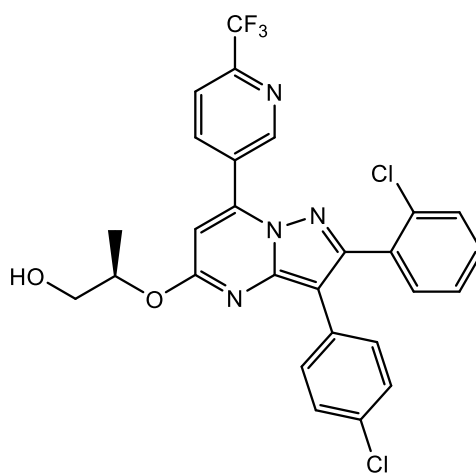
Compuesto 70(R)



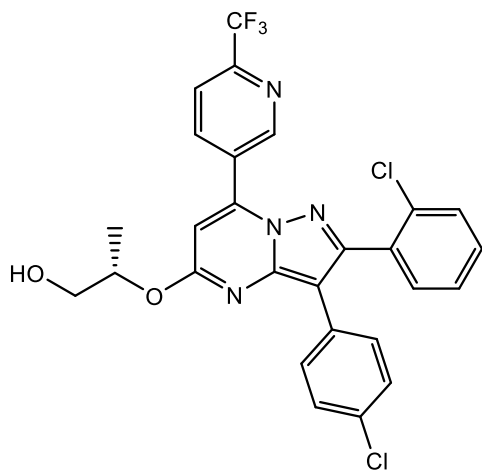
Compuesto 70(S)



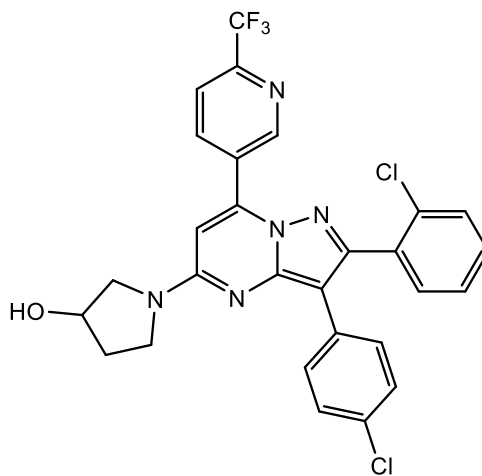
Compuesto 71



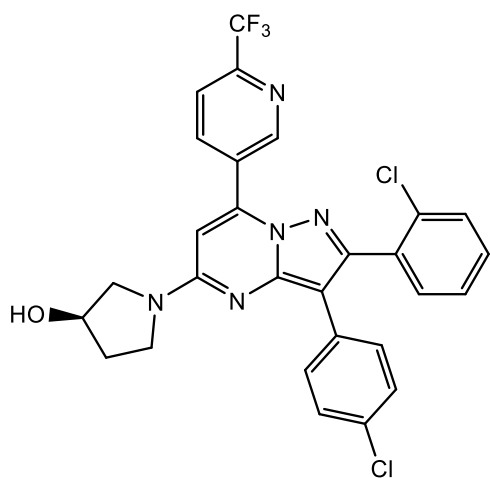
Compuesto 71(R)



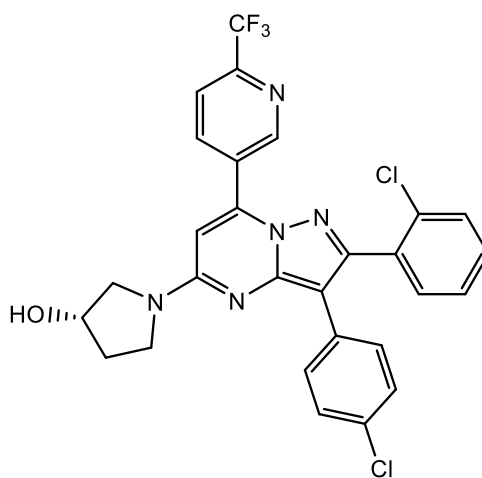
Compuesto 71(S)



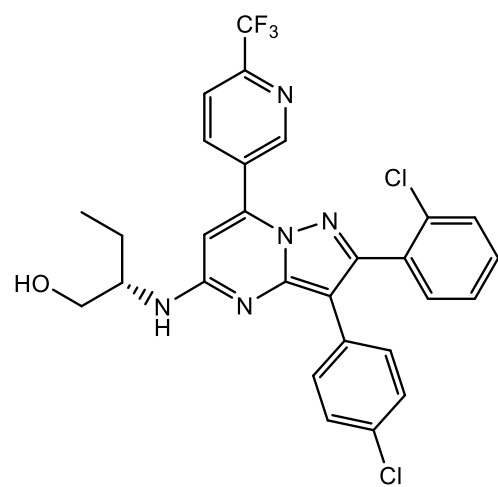
Compuesto 72



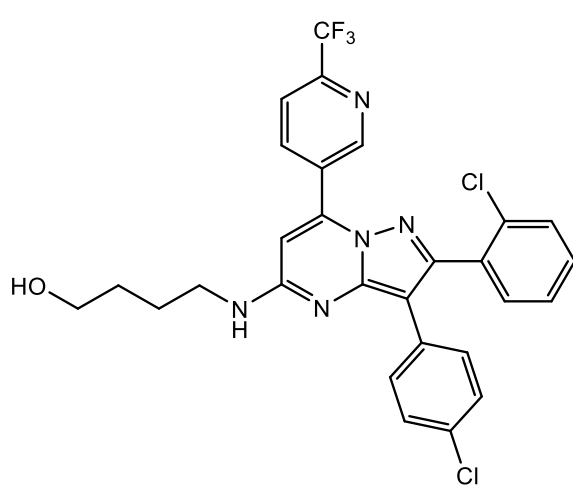
Compuesto 72(R)



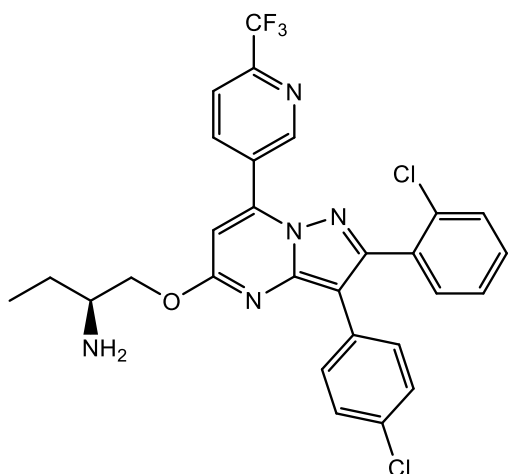
Compuesto 72(S)



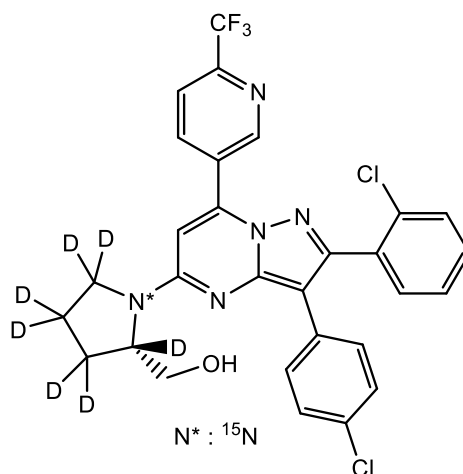
Compuesto 73



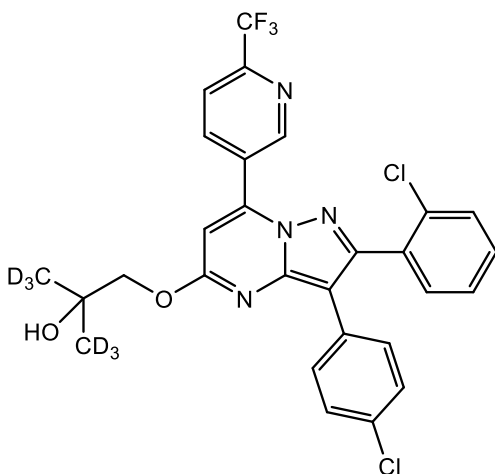
Compuesto 74



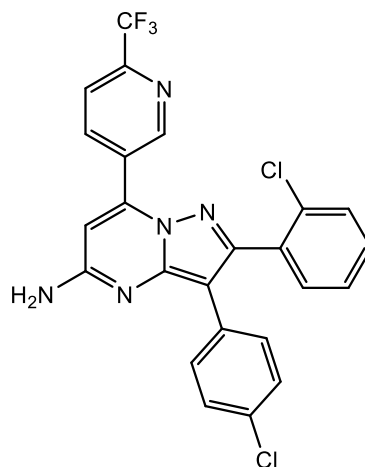
Compuesto 75



Compuesto 76



Compuesto 77



Compuesto 78

o un isómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por ejemplo, el compuesto puede ser el Compuesto 78, o un isómero o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto puede seleccionarse de los Compuestos 1 a 77, como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Por ejemplo, los ejemplos preferidos pueden seleccionarse de los Compuestos 1-18, 20-31, 33-61, 63-68 y 70-77, o preferentemente de los Compuestos 1-18, 20-29, 31, 36-61, 63-68 y 70-77, o con mayor preferencia de los Compuestos 1-17, 20-22, 25-27, 37, 38, 42-46, 48-61, 63-68, 70-77, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Alternativamente, el compuesto se selecciona de los Compuestos 1-5, 7-11, 13-15, 21, 22, 27, 42, 43, 45, 50-58, 60, 61, 63, 64, 70(R), 70(S), 71(S), 72(R), 72(S), o

de los Compuestos 1, 2, 4, 7-9, 11, 13, 15, 21, 27, 43, 45, 50-53, 56-58, 60, 61, 63, 64, 70(R), 71(S), 72(R), 72(S), como se define en la presente descripción, o un isómero o un tautómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos

Estos compuestos se pueden preparar mediante síntesis química convencional como las que se describen en la sección de Ejemplos más abajo. Como puede apreciar el experto en la técnica, los métodos adicionales para sintetizar los compuestos de las fórmulas de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados.

El compuesto como se define en la presente descripción se puede formular en una composición farmacéutica para administración a un sujeto, mezclándose típicamente el compuesto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión “portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” y expresiones equivalentes, se refieren a un portador, diluyente o excipiente no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula.

Las composiciones descritas en la presente descripción se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente descripción incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática e intralesional. Otros modos de administración también incluyen la administración intradérmica o transdérmica.

Por ejemplo, las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras y gránulos. En una alternativa preferida, la composición es una forma farmacéutica sólida que comprende el compuesto como se describe en la presente descripción y al menos un aglutinante como se define en el párrafo anterior, donde el aglutinante comprende preferentemente celulosa microcristalina.

Los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones orales de esta descripción incluyen, pero sin limitarse a, aglutinantes, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, saborizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o polímeros. Los ejemplos de aglutinantes incluyen sustancias a base de celulosa tales como celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, y otros

aglutinantes como goma de acacia, gelatina, almidón de maíz, goma tragacanto, alginato de sodio o polietilenglicol (PEG). Los ejemplos de edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes desintegrantes incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana, bentonita, ácido algínico o agar. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato cálcico, silicato cálcico o fosfato dicálcico. Los agentes saborizantes incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, saborizante de cereza, naranja o frambuesa. Los agentes de recubrimiento incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato de sodio, cloruro de sodio o talco. Los ejemplos de excipientes pueden incluir además un polímero seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hipromelosa-acetato-succinato (HPMCAS) y mezclas de estos.

Las presentes composiciones también se pueden emplear como cargas en cápsulas rellenas blandas y duras. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas 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 que libere el o los 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. La composición también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y

emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos. Además de diluyentes inertes, estas composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, surfactantes, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de 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 no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluyen monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos como el ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es conveniente retardar la absorción del compuesto mediante 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 de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra mediante la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran mediante la

formación de matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. En dependencia de la relación del compuesto respecto al polímero y de 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 sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según sea necesario. También se contemplan dentro del alcance de la presente descripción formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Adicionalmente, la descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar mediante una membrana controladora de velocidad o mediante la dispersión del compuesto en un gel o matriz polimérica.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en la presente descripción también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, mediante el empleo de alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de compuesto que se puede combinar con materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica única variará según el paciente a tratar y del modo particular de administración.

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o médico. Además, el término "cantidad con eficacia terapéutica" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o síntoma de este, o una disminución en la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usan en la presente descripción, los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de estos, como se describe en la presente descripción. 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 de la aparición de los síntomas (por ejemplo, ante la evidencia de antecedentes de síntomas y/o ante la evidencia de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

El término "paciente" o "sujeto", como se usa en la presente descripción, se refiere a un animal tal como un mamífero. Por lo tanto, un sujeto puede referirse, por ejemplo, a ratones, ratas, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, primates, que incluyen seres humanos y similares. Preferentemente el sujeto es un ser humano.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que se indica inhibición del receptor de cannabinoides CB₁. En consecuencia, aquí se contempla un uso de los presentes compuestos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se define en la presente descripción, un uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se define en la presente descripción, un compuesto como definido en la presente descripción para usar en el tratamiento de las presentes enfermedades o trastornos, así como también un método para tratar una enfermedad o trastorno como se define en la presente

descripción que comprende la administración de uno de los presentes compuestos a un sujeto que lo necesita. Tales enfermedades y trastornos generalmente pueden estar relacionados con diabetes y trastornos metabólicos (por ejemplo, síndrome metabólico). Preferentemente, el compuesto se dirige selectivamente al receptor CB₁ en tejido periférico (por ejemplo, tejido adiposo, hígado, músculo, pulmón, riñón, macrófagos, células beta pancreáticas y sistema gastrointestinal), sin interactuar o sin interactuar de manera principal con los receptores CB₁ en el tejido cerebral, lo que evita o reduce de esta manera los efectos secundarios relacionados con el SNC.

El efecto de los presentes compuestos puede incluir la reducción de la ingestión de alimentos, peso corporal reducido, reversión de la resistencia a la insulina y la leptina, reversión de esteatosis hepática (hígado graso) y mejoría de la dislipidemia. Los ejemplos de enfermedades y trastornos a tratar incluyen obesidad, diabetes (tipo I o II), enfermedad del hígado graso no alcohólica y alcohólica (un factor de riesgo para la resistencia a la insulina), una comorbilidad de obesidad, una comorbilidad de diabetes, síndrome de Prader-Willi (PWS), obesidad por deficiencia de proopiomelanocortina (POMC), obesidad por deficiencia del receptor de leptina (LepR), obesidad por deficiencia heterocigótica de POMC, trastornos epigenéticos de POMC, síndrome de Bardet-Biedl (BB), síndrome de Alström, dislipidemia que predispone a cardiopatía arteriosclerótica, nefropatía diabética, fibrosis y enfermedades fibróticas de la piel, hígado, pulmón o riñón tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedades pulmonares intersticiales por fibrosis progresiva, fibrosis pulmonar del síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS-PF), cirrosis, fibrosis renal, esclerodermia y gota. Además, los trastornos de la piel incluyen la reducción de la formación de cicatrices (cicatrices, queloides) y la alopecia, particularmente la asociada con la calvicie de patrón masculino y el síndrome metabólico. Por ejemplo, la comorbilidad de la obesidad se selecciona de síndrome metabólico, demencia, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad de la vesícula biliar, trastornos gastrointestinales, irregularidades menstruales, artritis degenerativa, úlcera venosa, síndrome de hipoventilación pulmonar, apnea del sueño, ronquidos, asma, asma obesa, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad esclerótica arterial, pseudotumor cerebral, osteoartritis, colesterol alto y mayor incidencia de neoplasias malignas del hígado, ovarios, cuello uterino, útero, mamas, próstata o vesícula biliar. En ejemplos preferidos, la enfermedad o trastorno incluye

diabetes (tipo I o II), obesidad y enfermedad del hígado graso no alcohólica (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica). Los ejemplos de comorbilidades de la diabetes (por ejemplo, tipo I) incluyen nefropatía diabética, enfermedad renal crónica, retinopatía diabética y neuropatía periférica y autonómica.

Las enfermedades, trastornos y afecciones a tratar, que incluyen las anteriores, pueden separarse en varias categorías, aunque algunas de las afecciones también pueden coexistir en un sujeto determinado. Los ejemplos de categorías incluyen trastornos relacionados con el apetito y sus complicaciones, trastornos relacionados con la regulación de la glucosa y sus complicaciones, trastornos relacionados con la fibrosis y sus complicaciones, trastornos relacionados con el metabolismo y sus complicaciones, trastornos relacionados con el crecimiento y la curación de la piel y el cabello, trastornos relacionados con el sistema gastrointestinal y trastornos relacionados con la obesidad y sus complicaciones.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el apetito y sus complicaciones incluyen, sin limitación, síndrome de Prader-Willi (PWS), obesidad hipotalámica, deficiencia de proopiomelanocortina (POMC) (que incluye obesidad por POMC, obesidad por deficiencia de POMC heterocigótica, trastornos epigenéticos de POMC), deficiencia del receptor de leptina (LepR), síndrome de Bardet-Biedl (BB) y síndrome de Alström.

Los ejemplos de trastornos relacionados con la regulación de la glucosa y sus complicaciones incluyen, sin limitación, diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, prediabetes, enfermedades pancreáticas (por protección de las células β y/o aumento de la producción de insulina) y nefropatías, neuropatías y retinopatías asociadas.

Los ejemplos de trastornos relacionados con la fibrosis y sus complicaciones incluyen, pero sin limitarse a, fibrosis progresiva asociada con enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis pulmonar del síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS-PF), cirrosis y otros trastornos de fibrosis hepática (tal como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria), enfermedades renales fibróticas, trastornos fibróticos de la piel (tal como esclerodermia y enfermedades renales crónicas).

Los ejemplos de trastornos relacionados con el metabolismo y sus complicaciones incluyen, sin limitación, síndrome metabólico e hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia en el contexto de niveles bajos de colesterol HDL, elevación de LDL

y/o colesterol total y/o VLDL y/o apolipoproteína B elevada, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, etcétera).

Los ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad y sus complicaciones incluyen, sin limitación, apnea del sueño, ronquidos, asma, síndrome de hipoventilación pulmonar, demencia, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad de la vesícula biliar, trastornos gastrointestinales, irregularidades menstruales, artritis degenerativa, úlcera venosa, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad esclerótica arterial, pseudotumor cerebral, osteoartritis, colesterol alto y mayor incidencia de neoplasias malignas del hígado, ovarios, cuello uterino, útero, mamas, próstata o vesícula biliar.

Los ejemplos de trastornos de la piel y el cabello incluyen alopecia (calvicie de patrón masculino y alopecia asociada al síndrome metabólico), formación excesiva de cicatrices (cicatrices y queloides), esclerodermia, entre otros.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el sistema gastrointestinal incluyen estreñimiento, síndrome del intestino irritable, síndrome inflamatorio del intestino, que incluye la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, etcétera.

Otros trastornos también pueden beneficiarse de los presentes compuestos, que incluyen trastornos de atrofia muscular, que incluye distrofia muscular (tal como distrofia muscular de Duchenne (DMD)), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), atrofia muscular espinal y otros.

Los presentes compuestos sólidos y composiciones pueden usarse, además, en un método para prevenir o revertir la deposición de tejido adiposo en un sujeto, que se espera que contribuya a una reducción de la incidencia o gravedad de la obesidad, lo que a su vez reduciría la incidencia o gravedad de comorbilidades asociadas.

La presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno (como se describe en la presente descripción) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto identificado que lo necesita, un compuesto o composición de la presente descripción. La identificación de aquellos pacientes que necesitan tratamiento para los trastornos descritos anteriormente está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la técnica. Algunos de los métodos para identificar pacientes que están en riesgo de desarrollar los trastornos anteriores que pueden tratarse mediante el método en cuestión se aprecian en las técnicas médicas, tales como los antecedentes familiares y la presencia de factores de riesgo

asociados con el desarrollo de ese estado de la enfermedad en el paciente en cuestión. Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente dichos pacientes candidatos mediante el uso de, por ejemplo, pruebas clínicas, examen físico, antecedentes médicos/familiares y determinación genética.

Un método para evaluar la eficacia de un tratamiento en un sujeto incluye determinar los síntomas previos al tratamiento de un trastorno mediante métodos bien conocidos en la técnica y después administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción. Después de un período de tiempo apropiado seguido de la administración del compuesto (por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, un mes, seis meses), se vuelven a evaluar los síntomas del trastorno. La modulación (por ejemplo, disminución) de los síntomas y/o de un biomarcador del trastorno indica la eficacia del tratamiento. Los síntomas y/o biomarcadores del trastorno pueden determinarse periódicamente durante el tratamiento. Por ejemplo, los síntomas y/o el biomarcador del trastorno pueden comprobarse cada pocos días, semanas o meses para evaluar la eficacia adicional del tratamiento. Una disminución de los síntomas y/o del biomarcador del trastorno indica que el tratamiento es eficaz.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción están adaptadas preferentemente para la administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. Las composiciones se formulan en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se usa en la presente descripción, se refiere a una unidad de un agente, físicamente discreta, apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las dispersiones y composiciones sólidas de la presente descripción lo decidirá el médico a cargo dentro del alcance del buen criterio médico.

La cantidad de composición que se puede incluir en una forma farmacéutica única variará dependiendo del paciente a tratar (por ejemplo, niño vs. adulto, etcétera) y el compuesto particular que incluye en la composición. Las composiciones proporcionadas pueden formularse de manera que se pueda administrar una dosis diaria total, por ejemplo, de entre 0.01 y 100 mg/kg de peso corporal/día o entre 0.01 y 20 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones. Las composiciones de dosis única

pueden contener dicha cantidad, o la dosis diaria total puede dividirse en múltiples formas farmacéuticas para tomar, por ejemplo, una, dos o tres veces al día. Por ejemplo, una dosis única puede incluir entre 5 y 500 mg del ingrediente activo, o entre 20 y 200 mg. Los regímenes de tratamiento pueden comprender la administración a un paciente de una cantidad total de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del (de los) compuesto(s) de la presente descripción por día en una dosis única o dividida en múltiples dosis.

Se debe entender que el médico a cargo decidirá la dosis diaria total del compuesto dentro del ámbito del buen criterio médico. Por ejemplo, un régimen específico de administración o tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, el criterio del médico a cargo, y la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno.

Dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, también pueden estar presentes agentes terapéuticos adicionales en las composiciones de esta descripción o coadministrarse por separado. Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales que podrían usarse en combinación con las presentes dispersiones y formulaciones sólidas incluyen agentes antidiabéticos, agentes reductores del colesterol, agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, inhibidores de lipoxigenasa, antagonistas de citocinas, inmunosupresores, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, citocinas, factores de crecimiento, inmunomoduladores, prostaglandinas o compuestos contra la hiperproliferación vascular. El tratamiento también puede complementarse con otros tratamientos o intervenciones tales como cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos), un modificador de la respuesta biológica (por ejemplo, un interferón, una interleucina, factor de necrosis tumoral (TNF)), y agentes usados para atenuar un efecto adverso del presente compuesto o de un ingrediente coadministrado.

La descripción de una modalidad para una variable en la presente descripción incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o parte de esta. La descripción de una modalidad en la presente descripción

incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o parte de esta.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitantes son modalidades ilustrativas y no deben interpretarse como una limitación adicional del alcance de la presente invención. Estos ejemplos se entenderán mejor con referencia a las figuras adjuntas.

A menos que se indique de otra forma, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, estabilidades, etcétera, utilizados en la descripción y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Como mínimo, cada parámetro numérico debería interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y aplicando técnicas ordinarias de redondeo. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se buscan obtener. Sin perjuicio de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de las modalidades son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores resultantes de variaciones en experimentos, mediciones de prueba, análisis estadísticos y demás.

Ejemplo 1 – Preparación de los materiales de partida

(i) Preparación de 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina

Una solución de 4-(trifluorometilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 628.3 μ mol, 1 eq.) en ácido clorhídrico /dioxano (4 M, 6.0 ml, 38.2 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (130 mg, como sal de HCl) como un sólido blanco.

(ii) Preparación de 4-metilpiperidina-4-carboxamida

A una solución de 4-metil-4-carboxamidapiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 628.3 μ mol, 1 eq.) en ácido clorhídrico /dioxano (4 M, 6.0 ml, 38.2 eq.) se agitó a 25 °C

durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el producto 4-metilpiperidina-4-carboxamida (130 mg, como una sal de HCl) como un sólido blanco.

(iii) Preparación de 1-metilsulfonilpiperazina

Etapa 1: A una solución de clorhidrato de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4.49 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 ml) se añadió metanosulfonato de metilsulfonilo (1.56 g, 8.98 mmol, 2 eq.) y trietilamina (681 mg, 6.74 mmol, 0.94 ml, 1.5 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml) y se extrajo con 90 ml de diclorometano (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de salmuera (30 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-metilsulfonilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.48 - 3.33 (m, 4H), 3.14 - 3.00 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución de 4-metilsulfonilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3.03 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en dioxano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 4 ml, 5.3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1-metilsulfonilpiperazina (530 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.28 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 3.18 (s, 4H), 2.98 (s, 3H).

(iv) Preparación de 2-(azetidin-3-il) acetamida

Etapa 1: A una solución de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il) acético (1 g, 4.65 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU, 2.65 g, 6.97 mmol, 1.5 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (2.10 g, 16.26 mmol, 2.83 ml, 3.5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Se añadió cloruro de amonio (547 mg, 10.22 mmol, 2.2 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera (50 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, con un eluyente de gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para dar 3-(2-

amino-2-oxo-etil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (580 mg) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.48 - 6.69 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

Etapla 2: Una solución de 3-(2-amino-2-oxo-etil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 2.57 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 5 ml, 7.79 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-(azetidín-3-il) acetamida (400 mg) como aceite amarillo.

(v) Preparación de N-(4-metil-4-piperidil)acetamida

Etapla 1: A una solución de 4-amino-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4.67 mmol, 1 eq.) y trietilamina (708 mg, 7.00 mmol, 0.97 ml, 1.5 eq.) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (439.55 mg, 5.60 mmol, 399.59 μl , 1.2 eq.) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, con un eluyente de 0 a 10 % de metanol/diclorometano a 30 ml/min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar 4-acetamido-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.13 g) como un aceite amarillo claro.

Etapla 2: Una solución de 4-acetamido-4-metil-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.37 g, 1.44 mmol, 1 eq) de la etapa 1 en HCl/dioxano (4 M, 4 ml, 11.08 eq) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-(4-metil-4-piperidil)acetamida (270 mg, como sal de HCl) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

(vi) Preparación de 2-[(3R)-pirrolidin-3-il] acetamida

Etapla 1: A una solución de ácido 2-[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]acético (1 g, 4.36 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU, 2.49 g, 6.54 mmol, 1.5 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (1.97 g, 15.27 mmol, 2.66 ml, 3.5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después se añadió cloruro de amonio (513 mg, 9.60 mmol, 2.2 eq.) a la

mezcla, la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera (50 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, un eluyente de gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y la solución se concentró a presión reducida para dar (3R)-3-(2-amino-2-oxo-etil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.52 - 6.60 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).

Etapla 2: Una solución de (3R)-3-(2-amino-2-oxo-etil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3.50 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 8 ml, 9.13 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-[(3R)-pirrolidin-3-il] acetamida (500 mg, como sal de HCl) como un aceite amarillo.

(vii) Preparación del ácido 2-[(2R)-azetidin-2-il]acético

A una solución de ácido 2-[(2R)-1-terc-butoxicarbonilazetidin-2-il]acético (50 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) en diclorometano (1.5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6.8 mmol, 0.5 ml, 29.07 eq.), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto ácido 2-[(2R)-azetidin-2-il]acético (53 mg, como sal de TFA) como aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.07 - 12.75 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H).

(viii) Preparación de N-etil-2-(metilamino)acetamida

Etapla 1: Una mezcla de ácido 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]acético (3 g, 15.86 mmol, 1 eq.), N,N-diisopropiletilamina (6.15 g, 47.57 mmol, 8.29 ml, 3 eq.) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU, 7.23 g, 19.03 mmol, 1.2 eq.) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min, después se añadió clorhidrato de etilamina (2.59 g, 31.71 mmol, 2 eq.) a la mezcla y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 ml) y se extrajo con 200

ml de acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 200 ml de salmuera (100 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO[®]; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash[®] de 40 g, un eluyente de 0 a 65 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar N-[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0.6 g) como un sólido amarillo claro.

Etapla 2: Una mezcla de N-[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0.58 g, 2.68 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en cloruro de hidrógeno/dioxano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-etil-2-(metilamino)acetamida (409 mg, crudo, sal de HCl) como un sólido blanco.

(ix) Preparación de (3S)-piperidina-3-carboxamida

Una mezcla de (3S)-3-carbamoilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4.38 mmol, 1 eq.) y ácido trifluoroacético (4.62 g, 40.52 mmol, 3 ml, 9.25 eq.) en diclorometano (9 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto (3S)-piperidina-3-carboxamida (1 g, 4.13 mmol, sal de TFA) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

(x) Preparación de 4-etoxipiperidina-4-carboxamida

Etapla 1: se disolvió ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-piperidina-4-carboxílico (1 g, 4.1 mmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (15 ml), después se añadió carbonato de potasio (1.7 g, 12.2 mmol, 3 eq.) y bromuro de bencilo (32.6 mmol, 3.9 ml, 8 eq.), la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 $\times$ 30 ml), salmuera (30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para dar 4-hidroxipiperidina-1,4-dicarboxilato de O-4-bencil O-1-terc-butilo (1.2 g, 3.6 mmol) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.50 - 7.29 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.59 (br d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Etapla 2: A una solución de 4-hidroxipiperidina-1,4-dicarboxilato de O-4-bencil O-1-terc-butilo (1.2 g, 3.6 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro de sodio (286 mg, 7.2 mmol, 60 % de pureza, 2 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante

0.5 horas. Después, se añadió yodoetano (1.7 g, 10.7 mmol, 0.86 ml, 3 eq.) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para dar el aceite incoloro 4-etoxipiperidina-1,4-dicarboxilato de O-4-bencil O-1-terc-butilo (700 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.44 - 7.27 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.87 - 3.62 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Etapas 3: Una mezcla de 4-etoxipiperidina-1,4-dicarboxilato de O-4-bencil O-1-terc-butilo (700 mg, 1.9 mmol, 1 eq.) de la etapa 2 y paladio al 10 % sobre carbono (100 mg) en etanol (10 ml) se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces, y después la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano: metanol 3:1) para dar ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-etoxi-piperidina-4-carboxílico (420 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 3.79 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.04 (br d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.59 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.22 - 0.98 (m, 3H).

Etapas 4: ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-etoxi-piperidina-4-carboxílico (420 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) de la etapa 3, cloruro de amonio (181 mg, 3.4 mmol, 2.2 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (311 mg, 2.3 mmol, 1.5 eq.) se añadieron a un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla de sólidos se disolvió en clorhidrato de N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (442 mg, 2.3 mmol, 1.5 eq.), y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (437 mg, 3.4 mmol, 0.59 ml, 2.2 eq.). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la N,N-dimetilformamida, después se disolvió en 30 ml de diclorometano, se lavó con 30 ml de ácido cítrico al 10 %, 15 ml de hidrogenocarbonato de sodio saturado, 15 ml de salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró al vacío para dar 4-carbamoil-4-etoxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (396 mg, 1.5 mmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.95 (s, 1H),

7.37 - 6.98 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.19 - 1.12 (m, 3H).

Etapas 5: A una solución de 4-carbamoyl-4-etoxi-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 1.40 mmol, 1 eq.) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (27.0 mmol, 2 ml, 19.3 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto 4-etoxipiperidina-4-carboxamida (399 mg, crudo, sal de TFA) como aceite amarillo.

(xi) Preparación de 2-amino-N-etil-acetamida

Etapas 1: A una solución de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acético (4 g, 22.83 mmol, 1 eq.), etanamina (4.10 g, 50.23 mmol, 5.94 ml, 2.2 eq., sal de HCl) y 1-hidroxibenzotriazol (3.70 g, 27.40 mmol, 1.2 eq) en diclorometano (40 ml) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5.25 g, 27.40 mmol, 1.2 eq.) y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (7.08 g, 54.79 mmol, 9.55 ml, 2.4 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano adicional (200 ml) y se lavó con 100 ml de ácido cítrico acuoso al 10 % (p/v). La capa orgánica se separó y subsecuentemente se lavó con 100 ml de cada uno de hidrogenocarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar N-[2-(etilamino)-2-oxo-etil]carbamato de *tert*-butilo (2.5 g) como un aceite incoloro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapas 2: Una mezcla de N-[2-(etilamino)-2-oxo-etil]carbamato de *tert*-butilo (2.4 g, 11.87 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en ácido clorhídrico/dioxano (6 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 2-amino-N-etil-acetamida (1.6 g, sal de HCl) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

(xii) Preparación de 1-amino-3-[(4-metoxifenil)metil]tiourea

A una solución de 1-(isocianatometil)-4-metoxi-benceno (6.5 g, 36.3 mmol, 1.0 eq.) en etanol (65 ml) se añadió hidrato de hidrazina (2.7 g, 54.4 mmol, 2.6 ml, 1.5 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó para dar 1-amino-3-[(4-metoxifenil)metil]tiourea (6.4 g) como un sólido blanco.

(xiii) Preparación de 4-isopropoxipiperidina-4-carboxamida

Etapas 1: Se añadió hidruro de sodio (3.01 g, 75.3 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.) en porciones durante 20 minutos en un matraz que contiene isopropanol (1.96 mol, 150 ml, 78.1 eq.) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas, y después se transfirió lentamente a una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.00 g, 25.1 mmol, 1.0 eq.) en bromoforma (100 mmol, 8.78 ml, 4.0 eq.) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió cloruro de amonio saturado (10 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 50 ml/min) para dar 4-isopropoxipiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 4-isopropilo (620 mg, 1.88 mmol) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.04 - 4.95 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.34 - 3.07 (m, 2H), 1.93 - 1.64 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Etapas 2: A una solución de 4-isopropoxipiperidina-1,4-dicarboxilato de 11-(terc-butil) 4-isopropilo (600 mg, 1.82 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en alcohol etílico (10 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (218 mg, 9.11 mmol, 5 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Se añadió ácido cítrico a la fase acuosa para ajustar el pH a 3, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-isopropoxi-piperidina-4-carboxílico (480 mg, 1.67 mmol) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Etapas 3: Una mezcla de ácido 1-terc-butoxicarbonil-4-isopropoxi-piperidina-4-carboxílico (440 mg, 1.53 mmol, 1 eq.) de la etapa 2, una solución saturada de cloruro de amonio (180 mg, 3.37 mmol, 2.2 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (440 mg, 2.30 mmol, 1.5 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (310 mg, 2.30 mmol, 1.5 eq.) y N,N-

diisopropiletilamina (435 mg, 3.37 mmol, 0.59 ml, 2.2 eq.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la N,N-dimetilformamida, después se disolvió en 150 ml de diclorometano, se lavó con 150 ml de ácido cítrico al 10 %, 80 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera (80 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-carbamoil-4-isopropoxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 1.43 mmol) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.32 - 7.07 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 1.69 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 9H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Etapas 4: A una solución de 4-carbamoil-4-isopropoxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 1.43 mmol, 1 eq.) de la etapa 3 en dioxano (2 ml) se añadió una solución de clorhidrato de dioxano (4 M, 2 ml, 5.59 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-isopropoxipiperidina-4-carboxamida (400 mg, crudo, clorhidrato) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ = 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

(xiv) Preparación de azetidina-3-carboxamida

Etapas 1: ácido 1-terc-butoxicarbonilazetidina-3-carboxílico (3.00 g, 14.9 mmol, 1.0 eq.), cloruro de amonio (1.75 g, 32.80 mmol, 2.2 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (2.42 g, 17.9 mmol, 1.2 eq.) se añadieron a un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla de sólidos se disolvió en clorhidrato de N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3.43 g, 17.9 mmol, 1.2 eq.), y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (32.8 mmol, 5.71 ml, 2.2 eq.). La solución resultante se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la N,N-dimetilformamida, después se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-carbamoilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g, 5.99 mmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.57 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 6.82 (m, 1H), 4.08 - 3.60 (m, 4H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

Etapla 2: A una solución de 3-carbamoilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.50 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1 en dicloroetano (9 ml) se añadió ácido trifluoroacético (40.52 mmol, 3 ml, 16.2 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar azetidina-3-carboxamida (530 mg, 2.47 mmol, sal de TFA) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.92 - 8.43 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 4.14 - 3.88 (m, 5H), 3.71 - 3.39 (m, 1H).

(xv) Preparación de 3-metilazetidina-3-carboxamida

Etapla 1: A una solución de clorhidrato de 3-metilazetidina-3-carbonitrilo (1.00 g, 7.54 mmol, 1.0 eq.) en diclorometano (8 ml) se añadió trietilamina (2.29 g, 22.6 mmol, 3.15 ml, 3.0 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (19 mg, 0.15 mmol, 0.02 eq.). Después, se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (3.29 g, 15.08 mmol, 3.47 ml, 2.0 eq.) a la mezcla, que se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO[®]; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash[®] de 20 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para dar 3-ciano-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.47 g, 7.49 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapla 2: Una mezcla de 3-ciano-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1 y ácido dimetilfosfinoso dimetilfosfinito platino(²⁺) (435 mg, 1.02 mmol, 1.0 eq.) en etanol (2 ml) y agua (0.2 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO[®]; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash[®] de 20 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para dar 3-carbamoil-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.20 g, 0.93 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.40 - 7.01 (m, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Etapa 3: Una mezcla de 3-carbamoil-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 2 y ácido trifluoroacético (1.54 g, 13.51 mmol, 1 ml, 14.5 eq.) en diclorometano (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-metilazetidina-3-carboxamida (210 mg, 0.92 mmol, sal de ácido trifluoroacético) como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

(xvi) Preparación de (2R)-N-metilazetidina-2-carboxamida

Etapa 1: Se añadieron ácido (2R)-1-terc-butoxicarbonilazetidina-2-carboxílico (2.0 g, 9.94 mmol, 1.0 eq.), clorhidrato de etanolamina (1.48 g, 21.87 mmol, 2.2 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol (2.01 g, 14.91 mmol, 1.5 eq.) a un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla de sólidos se disolvió en clorhidrato de N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.86 g, 14.9 mmol, 1.5 eq.), y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (2.83 g, 21.9 mmol, 2.2 eq.). La solución resultante dejó agitar a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la N,N-dimetilformamida, después se disolvió en diclorometano (150 ml), se lavó con ácido cítrico al 10 % (150 ml), hidrogenocarbonato de sodio saturado (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar 1.8 g (8.40 mmol) de un sólido amarillo. Una porción de 900 mg del sólido amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 25 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) para dar (2R)-2-(metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3.73 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.89 (br s, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.89 - 3.64 (m, 2H), 2.62 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.43 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 1H), 1.35 (br s, 9H).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo, se disolvió (2R)-2-(metilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 3.73 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1 en diclorometano (6 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3.08 g, 27.0 mmol, 2 ml, 7.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar (2R)-N-metilazetidina-2-carboxamida (850 mg, 3.73 mmol, sal de ácido trifluoroacético) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.25 (br s,

1H), 8.78 (br s, 1H), 8.38 (br d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 3.96 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 2.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 1H).

(xvii) Preparación de (2S)-3-(metilamino)propano-1,2-diol

Etapla 1: Una solución de [(2R)-oxiran-2-il]metanol (3.67 g, 49.5 mmol, 3.27 ml, 1.2 *eq.*) y N-metil-1-fenil-metanamina (5.0 g, 41.3 mmol, 5.32 ml, 1.0 *eq.*) en metanol (100 ml) se agitó a 70 °C durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para dar (2S)-3-[bencil(metil)amino]propano-1,2-diol (3.1 g, 15.9 mmol) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7.43 - 7.16$ (m, 5H), 4.73 - 4.21 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.37 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.31 (br d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.32 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

Etapla 2: A una solución de (2S)-3-[bencil(metil)amino]propano-1,2-diol (1 g, 5.12 mmol, 1.0 *eq.*) de la etapa 1 en metanol (20 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (100 mg, 5.12 mmol), la mezcla se desgasificó y se purgó 3 veces con hidrógeno, y después se agitó a 25 °C durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (2S)-3-(metilamino)propano-1,2-diol (400 mg, 3.80 mmol) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 4.62$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.22 - 3.18 (m, 1H).

(xviii) Preparación de (2S)-2-(metilamino)propanamida

Etapla 1: Ácido (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoico (2.00 g, 9.84 mmol, 1.0 *eq.*), cloruro de amonio (1.16 g, 21.6 mmol, 2.2 *eq.*) y 1-hidroxibenzotriazol (1.99 g, 14.8 mmol, 1.5 *eq.*) se añadieron a un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.83 g, 14.8 mmol, 1.5 *eq.*) a la mezcla seguido de N,N-diisopropiletilamina (2.80 g, 21.6 mmol, 2.2 *eq.*) que se añadió gota a gota. La solución resultante se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la N,N-dimetilformamida, se disolvió en diclorometano (100 ml), se añadió ácido cítrico al 10 % (100 ml). La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1.54 g, 7.61 mmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ = 7.20 (br s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 4.71 - 4.10 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo, se añadieron N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (500 mg, 2.47 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1 y clorhidrato en dioxano (4 M, 10 ml, 16.2 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar (2S)-2-(metilamino)propanamida (450 mg, sal de clorhidrato) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.37 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

(xix) Preparación de 2-(azetidin-3-iloxi)acetamida

Etapa 1: A una solución de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 5.77 mmol, 1.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro de sodio (231 mg, 5.77 mmol, 60 % de pureza, 1.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió 2-bromoacetamida (876 mg, 6.35 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para dar el compuesto 3-(2-amino-2-oxo-etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.6 g, 2.61 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.66 - 5.65 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

Etapa 2: Una mezcla de 3-(2-amino-2-oxo-etoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.5 g, 2.17 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1 en clorhidrato/dioxano (4 M, 8 ml, 14.7 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2-(azetidin-3-iloxi)acetamida (0.36 g, 2.16 mmol, sal de clorhidrato) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

(xx) Preparación de [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol-¹⁵N-d₇

Etapa 1: Se disolvió prolina- $^{15}\text{N-d}_7$ (250 mg, 2.03 mmol) en metanol y se añadió clorotrimetilsilano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó para proporcionar éster metílico de prolina- $^{15}\text{N-d}_7$ (sal de clorhidrato) como un sólido.

Etapa 2: El éster metílico de prolina- $^{15}\text{N-d}_7$ (sal de clorhidrato) de la etapa 1, decarbonato de di-terc-butilo (552 mg, 2.53 mmol) y carbonato de potasio (1.4 g, 10 mmol) se suspendieron en acetonitrilo y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo cinco veces con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar éster metílico de N-terc-butiloxycarbonilprolina- $^{15}\text{N-d}_7$ que se usa como está para la siguiente etapa.

Etapa 3: El hidruro de litio y aluminio (386 mg, 10.15 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano seco y la solución se enfrió hasta 0 °C en un baño con hielo. Se añadió gota a gota una solución de éster metílico de N-terc-butiloxycarbonilprolina- $^{15}\text{N-d}_7$ de la etapa 2 en tetrahidrofurano. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina. Después de terminar, a 0 °C, la reacción se detuvo mediante la adición de 0.7 ml de agua, 1.4 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N, éter y otros 1.4 ml de agua. Los sólidos se filtraron con Celite™ y se lavaron tres veces con acetato de etilo. Los solventes se evaporaron para producir N-terc-butiloxi[(2S)-pirrolidin-2-il]metanol como un aceite.

Etapa 4: Se disolvió N-terc-butiloxi[(2S)-pirrolidin-2-il]metanol de la etapa 3 en 1,4-dioxano y se añadió un cloruro de hidrógeno 12 M en 1,4-dioxano de manera que se alcanzó una concentración final de cloruro de hidrógeno 4 M. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó por presión reducida y el producto se coevaporó tres veces con acetonitrilo para proporcionar [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol- $^{15}\text{N-d}_7$ (sal de clorhidrato).

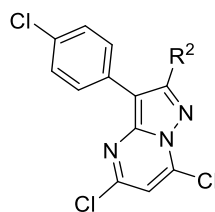
(xxi) Preparación de 1,1-(d_6)dimetil-1,2-dihidroxietano

Etapa 1: A 0 °C, a una solución de 2-(benciloxi)acetato de etilo (1000 mg, 5.15 mmol) en tetrahidrofurano se añadió yoduro de metil- d_3 -magnesio (15.45 ml, 15.45 mmol) como una solución 1 M en tetrahidrofurano, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A 0 °C, se añadió cloruro de amonio y la mezcla se extrajo tres

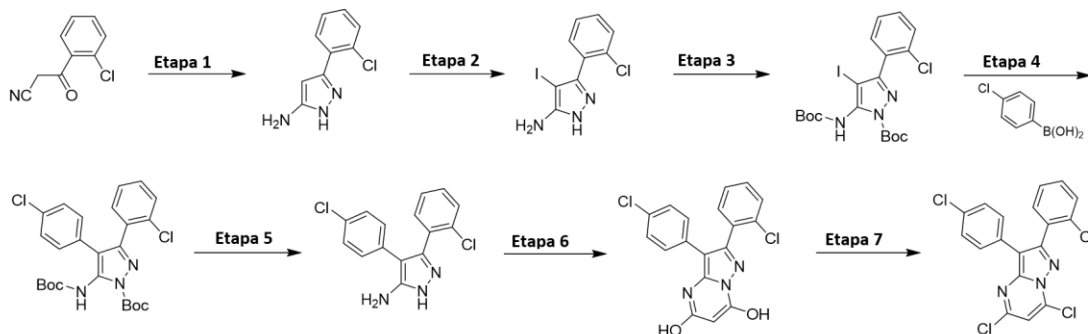
veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo de 10 % a 30 % en hexanos. Los solventes se evaporaron para proporcionar 1,1-(d₆)dimetil-2-benciloxi-1-etanol.

Etapas 2: el 1,1-(d₆)dimetil-2-benciloxi-1-etanol de la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano y se hidrogenó (balón) con paladio al 10 % sobre carbón durante 2 horas durante la noche. La reacción se filtró con Celite™ y el filtrado se evaporó hasta obtener un aceite, que se coevaporó dos veces con tetrahidrofurano seco para proporcionar 1,1-(d₆)dimetil-1,2-dihidroxietano.

Ejemplo 2 – Preparación de los intermediarios I-1(a) a I-1(d)



(i) Intermediario I-1(a) (R²: 2-Cl-fenilo):



Etapas 1: A una solución de 3-(2-clorofenil)-3-oxo-propanonitrilo (30 g, 167 mmol, 1 eq.) en etanol (300 ml) se añadió hidrato de hidrazina (16.7 g, 334 mmol, 16 ml, 2 eq.), después la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. Después se añadieron 200 ml de agua y la mezcla se extrajo con 600 ml de acetato de etilo (3×200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (32 g) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.79 (br s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 5.87 (br s, 1H), 5.15 - 4.55 (m, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de 3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (32 g, 165.3 mmol, 1 eq.) de la etapa 1, yodo (46.1 g, 181.8 mmol, 1.1 eq.) y carbonato de potasio (25.1 g, 181.8 mmol, 1.1 eq.) en acetonitrilo (240 ml) y agua (60 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con 600 ml de acetato de etilo (3×200 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para dar 3-(2-clorofenil)-4-yodo-1H-pirazol-5-amina (40 g) como un aceite marrón oscuro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.56 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de 3-(2-clorofenil)-4-yodo-1H-pirazol-5-amina (40 g, 125.2 mmol, 1 eq.) de la etapa 2, dicarbonato de di-terc-butilo (82 g, 375.6 mmol, 86.3 ml, 3 eq.), trietilamina (400.6 mmol, 55.8 ml, 3.2 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (3.1 g, 25 mmol, 0.2 eq.) en diclorometano (400 ml) se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para dar 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-clorofenil)-4-yodo-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (45 g) como un sólido amarillo.

Etapa 4: Una mezcla de 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-clorofenil)-4-yodo-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (24 g, 38.7 mmol, 1 eq.) de la etapa 3, ácido (4-clorofenil)borónico (18.2 g, 116.2 mmol, 3 eq.), carbonato de potasio (10.7 g, 77.4 mmol, 2 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (1.42 g, 1.94 mmol, 0.05 eq.) en dioxano (240 ml) y agua (48 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para dar 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (24 g) como un aceite amarillo.

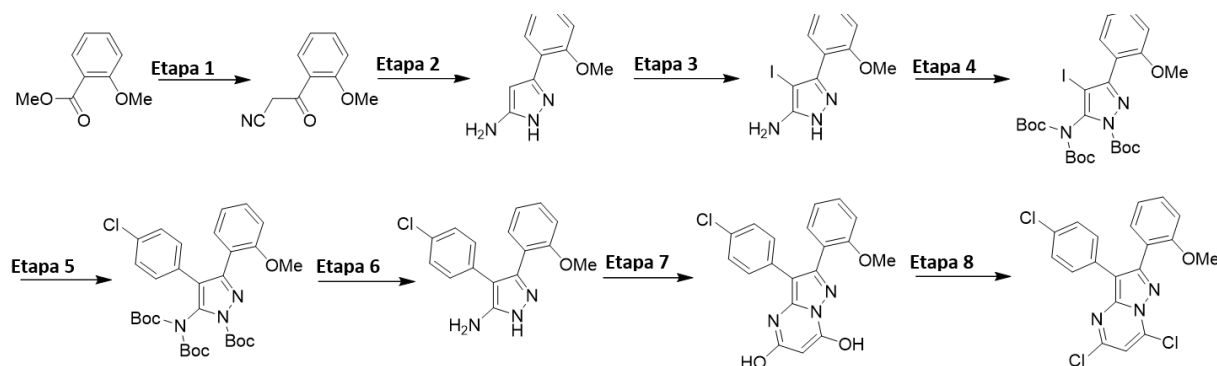
Etapa 5: Una mezcla de 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (41 g, 67.8 mmol, 1 eq.) de la etapa 4 en cloruro de hidrógeno en metanol (4 M, 410 ml, 24 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar 3-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (39 g, como sal de HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 6: A una solución de etóxido de sodio (39 g, 572.5 mmol, 5 eq.) en etanol (390 ml) se añadió 3-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (39 g, 114.5 mmol, 1 eq., como

sal de HCl) de la etapa 5 y malonato de dimetilo (343.5 mmol, 39.5 ml, 3 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se eliminó el etanol y el pH se ajustó a 5 con ácido clorhídrico 1 M (200 ml). Después la mezcla se extrajo con 600 ml de acetato de etilo (3×200 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo (200 ml) para dar 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidino-5,7-diol (8.7 g) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.47 - 12.08 (m, 1H), 11.73 - 11.31 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.07 (br s, 1H).

Etapa 7: A una solución de 2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidino-5,7-diol (8.7 g, 23.4 mmol, 1 eq.) de la etapa 6 en oxiclورو de fósforo (303.9 mmol, 28.2 ml, 13 eq.) se añadió N,N-dimetilanilina (35.1 mmol, 4.4 ml, 1.5 eq.) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en agua (200 ml). Después la mezcla se extrajo con 300 ml de acetato de etilo (3×100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar 5,7-dicloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-1(a), 7.5 g) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 (dd, J = 1.5, 7.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H).

(ii) Intermediario I-1(b) (R^2 : 2-MeO-fenilo):



Etapa 1: A una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 15.8 ml, 1.05 eq.) en tetrahydrofurano (100 ml) se añadió acetonitrilo (32.5 mmol, 1.7 ml, 1.08 eq.) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Después se añadió una solución de 2-metoxibenzoato de

metilo (5 g, 30.1 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo (3×50 ml). Después, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) para dar 3-(2-metoxifenil)-3-oxo-propanonitrilo (2.1 g) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Etapas 2: A una solución de 3-(2-metoxifenil)-3-oxo-propanonitrilo (2.1 g, 11.99 mmol, 1 eq.) de la etapa 1 en etanol (21 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1.17 ml, 24.0 mmol, 2 eq.), después la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para eliminar el etanol y se añadió 20 ml de agua a la mezcla. Después la mezcla se extrajo con 60 ml de acetato de etilo (3×20 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (acetato de etilo:metanol=10:1) para dar 3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (1.4 g) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.53 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

Etapas 3: A una solución de 3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (1.4 g, 7.4 mmol, 1 eq.) de la etapa 2 y yodo (2.1 g, 8.1 mmol, 1.1 eq.) en acetonitrilo (14 ml) y agua (3.5 ml) se añadió carbonato de potasio (1.1 g, 8.1 mmol, 1.1 eq.), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). Después la mezcla se extrajo con 90 ml de acetato de etilo (3×30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para dar 4-yodo-3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (1.9 g, 6.03 mmol) como un aceite marrón negro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

Etapas 4: A una solución de 4-yodo-3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (1.9 g, 6.03 mmol, 1 eq.) de la etapa 3, dicarbonato de di-terc-butilo (4.0 g, 18.1 mmol, 4.2 ml, 3 eq.),

triethylamina (19.3 mmol, 2.7 ml, 3.2 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (147 mg, 1.2 mmol, 0.2 eq.) en diclorometano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para dar 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-yodo-3-(2-metoxifenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (2.4 g, 3.90 mmol) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (s, 18H).

Etapas 5: Una mezcla de 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-yodo-3-(2-metoxifenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.9 g, 3.1 mmol, 1 eq.) de la etapa 4, ácido (4-clorofenil)borónico (1.5 g, 9.3 mmol, 3 eq.), carbonato de potasio (853 mg, 6.2 mmol, 2 eq.) y XPhos Pd G3 (130 mg, 154.4 μmol, 0.05 eq.) en dioxano (19 ml) y agua (3.8 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para dar 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.3 g) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.37 (s, 18H).

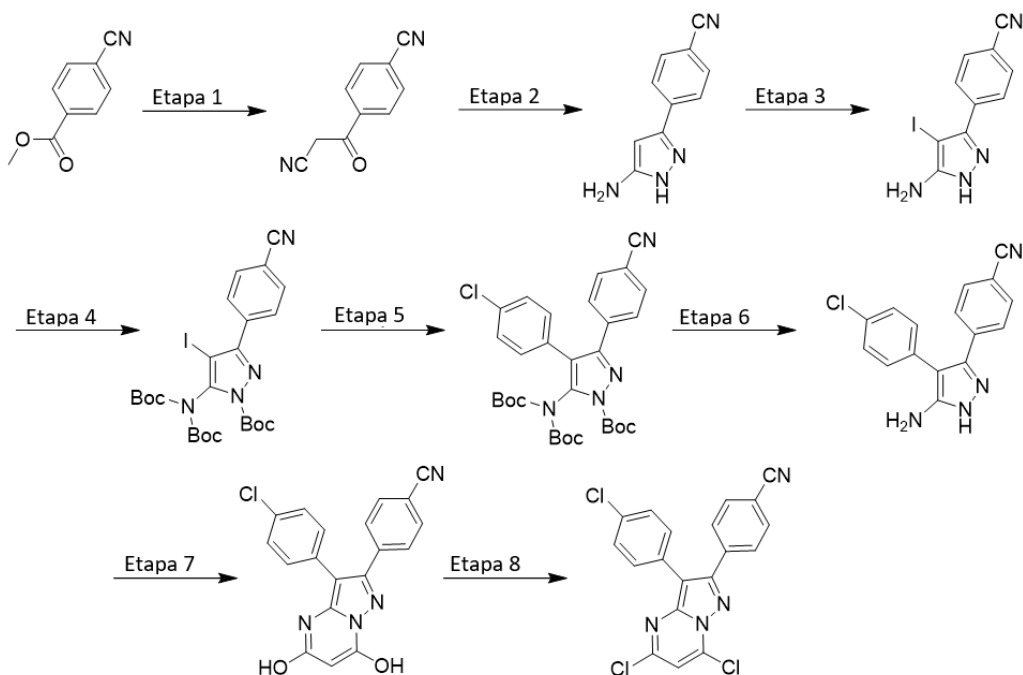
Etapas 6: A una solución de 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1.3 g, 2.17 mmol, 1 eq.) de la etapa 5 en ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 M, 13.00 ml, 24.00 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar la 4-(4-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina cruda (800 mg, como sal de HCl) como un sólido amarillo.

Etapas 7: A una solución de 4-(4-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina (800 mg, 2.4 mmol, 1 eq., como sal de HCl) de la etapa 6 y etóxido de sodio (809 mg, 11.9 mmol, 5 eq.) en etanol (8 ml) se añadió propanodiolato de dimetilo (943 mg, 7.14 mmol, 0.82 ml, 3 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se eliminó el etanol y el pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 1 M (10 ml). Después la mezcla se extrajo con 15 ml de acetato de etilo (3×5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo (10 ml) para dar el 3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidino-5,7-diol (225 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ = 12.29 - 11.95 (m, 1H), 11.37 (br s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.31 (br s, 3H).

Etapa 8: A una solución de 3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidino-5,7-diol (175 mg, 475.82 μ mol, 1 eq.) de la etapa 7 en oxicloruro de fósforo (6.2 mmol, 0.57 ml, 13 eq.) se añadió N,N-dimetilanilina (713.7 μ mol, 0.09 ml, 1.5 eq.) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml). Después la mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo (3×10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar 5,7-dicloro-3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-1(b), 190 mg, crudo) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.30 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H).

(iii) Intermediario I-1(c) (R^2 : 4-CN-fenilo):



Etapa 1: A una solución de diisopropilamida de litio (2 M, 32.6 ml, 1.05 eq.) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió acetonitrilo (67.0 mmol, 3.53 ml, 1.08 eq.) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Después se añadió una solución de 4-cianobenzoato de metilo (10 g, 62.0 mmol, 1.0 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla

se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después la mezcla se inactivó mediante la adición de agua (150 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con 450 ml de acetato de etilo (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 120 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 50 ml/min). La fracción resultante se concentró a presión reducida para dar 4-(2-cianoacetil) benzonitrilo (5.5 g, 32.3 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H).

Etapla 2: Una mezcla de 4-(2-cianoacetil)benzonitrilo (5.3 g, 31.2 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1 e hidrato de hidrazina (3.12 g, 62.3 mmol, 3.03 ml, 2.0 eq.) en etanol (50 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, con un eluyente de 0 % a aproximadamente 10 % de metanol/acetato de etilo a 50 ml/min). La fracción se concentró a presión reducida para dar 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il) benzonitrilo (4.8 g, 26.1 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.39 - 11.65 (m, 1H), 8.00 - 7.67 (m, 4H), 6.11 - 5.67 (m, 1H), 5.33 - 4.57 (m, 2H).

Etapla 3: A una solución de 4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (3.7 g, 20.09 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 2 y yodo (3.80 g, 14.98 mmol, 3.02 ml, 1.2 eq.) en acetonitrilo (20 ml) y agua (5 ml) se añadió carbonato de potasio (3.33 g, 24.1 mmol, 1.2 eq.), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 85 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción resultante se concentró a presión reducida para dar 4-(5-amino-4-yodo-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (5.6 g, 18.1 mmol) como un sólido marrón negro.

Etapa 4: A una solución de 4-(5-amino-4-yodo-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (5.6 g, 18.1 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 3, trietilamina (5.48 g, 54.2 mmol, 7.54 ml, 3.0 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (441 mg, 3.61 mmol, 0.2 eq.) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (11.82 g, 54.18 mmol, 12.45 ml, 3.0 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 50 ml/min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4-cianofenil)-4-yodo-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (7.1 g, 11.6 mmol) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Una mezcla de 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4-cianofenil)-4-yodo-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (7.00 g, 11.5 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 4, ácido (4-clorofenil)borónico (5.38 g, 34.40 mmol, 3.0 eq.), carbonato de dipotasio (3.17 g, 22.9 mmol, 2.0 eq.) y metanosulfonato de [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+) dicitclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (485 mg, 0.57 mmol, 0.05 eq.) en dioxano (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se sometieron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 50 ml/min). La fracción se concentró a presión reducida para dar 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-3-(4-cianofenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (7.00 g) como un sólido amarillo.

Etapa 6: Una mezcla de 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-3-(4-cianofenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 11.8 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 5 en clorhidrato/dioxano (50 ml, 4 M) se agitó a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml), y la

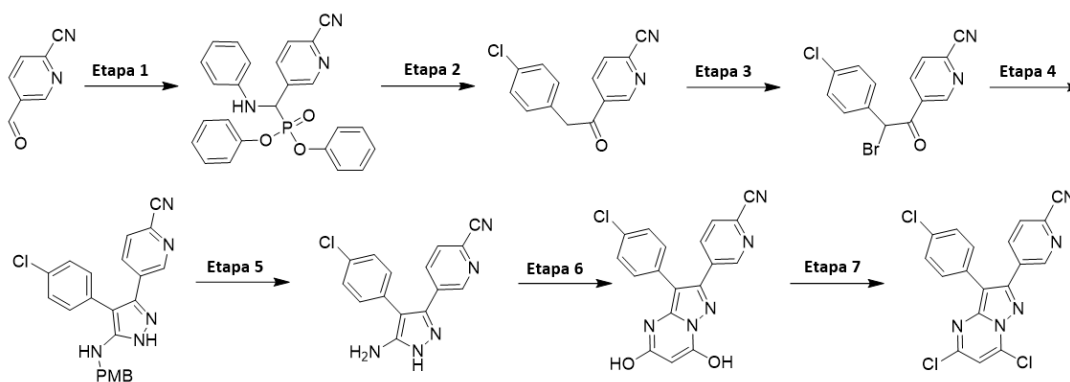
mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (condición de monohidrato de amoníaco). La fracción se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y el residuo se liofilizó para dar 4-[5-amino-4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo (2.2 g, 7.46 mmol) como un sólido gris. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.49 - 11.91 (m, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 5.23 - 4.39 (m, 2H).

Etapas 7: Una mezcla de 4-[5-amino-4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo (500 mg, 1.70 mmol, 1 eq.) y propanodioato de dietilo (5.30 g, 33.1 mmol, 5 ml, 19.5 eq.) se agitó a 120 °C durante 2 horas para formar 3-[[4-(4-clorofenil)-3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]amino]-3-oxo-propanoato de etilo (aproximadamente 693 mg). Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó directamente en metanol (3 ml), THF (3 ml) y agua (3 ml), y se añadió 4-dimetilaminopiridina (1.04 g, 8.48 mmol, 5.0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 15 horas. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y se filtró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 25 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 30 % de metanol/dicloroetano a 30 ml/min) para dar 4-[3-(4-clorofenil)-5,7-dihidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo (335 mg, 0.92 mmol) como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.42 - 12.05 (m, 1H), 11.68 - 11.30 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.04 (br s, 1H).

Etapas 8: A una solución de 4-[3-(4-clorofenil)-5,7-dihidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo (330 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 7 en cloruro de fosforilo (1.81 g, 11.8 mmol, 1.10 ml, 13 eq.) se añadió N,N-dimetilanilina (1.36 mmol, 0.17 ml, 1.5 eq.) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se añadió a agua (10 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 25 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a

aproximadamente 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 50 ml/min) para dar 4-[5,7-dicloro-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo (Intermediario I-1(c), 295 mg, 0.74 mmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

(iv) Intermediario I-1(d) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo):



Etapa 1: Una mezcla de 5-formilpiridina-2-carbonitrilo (10 g, 75.7 mmol, 1.0 eq.) y anilina (21.2 g, 227 mmol, 20.7 ml, 3.0 eq.) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió isopropanol (80 ml) a la mezcla, que después se filtró. La torta de filtro se secó para dar el producto 5-[(E)-feniliminometil]piridina-2-carbonitrilo (13.6 g) como un sólido amarillo. El producto se disolvió en etanol (136 ml), al cual se añadió una solución de fenoxifosfonoiloxibenceno (41.0 g, 131.3 mmol, 33.6 ml, 75 % de pureza, 2.0 eq.) en etanol (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después la mezcla obtenida se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para dar 5-[anilino(difenoxifosforil)metil]piridina-2-carbonitrilo (21.3 g) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2: Una mezcla de 5-[anilino(difenoxifosforil)metil]piridina-2-carbonitrilo (21.3 g, 48.3 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 1, 4-clorobenzaldehído (7.5 g, 53.1 mmol, 1.1 eq.) y carbonato de cesio (20.4 g, 62.7 mmol, 1.3 eq.) en tetrahidrofurano (213 ml) e isopropanol (53 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después se añadió una solución de ácido clorhídrico (3 M, 48.3 ml, 3.0 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con 600 ml de acetato de etilo (3 x 200 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar 5-[2-(4-clorofenil)acetil]piridina-2-carbonitrilo (8.6 g, 33.4 mmol) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H).

Etapas 3: A una solución de 5-[2-(4-clorofenil)acetil]piridina-2-carbonitrilo (8.6 g, 33.4 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 2 en tetrahidrofurano (170 ml), se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (13.8 g, 36.8 mmol, 1.1 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con 450 ml de acetato de etilo (3 x 150 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) para dar 5-[2-bromo-2-(4-clorofenil)acetil]piridina-2-carbonitrilo (6.5 g, 19.4 mmol) como un sólido rosa. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.20 (s, 1H).

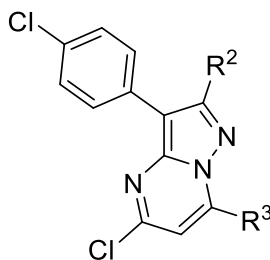
Etapas 4: Una mezcla de 5-[2-bromo-2-(4-clorofenil)acetil]piridina-2-carbonitrilo (3.8 g, 11.3 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 3, 1-amino-3-[(4-metoxifenil)metil]tiourea (2.6 g, 12.5 mmol, 1.1 eq.) del Ejemplo 1(xii), y ácido acético (664.5 mmol, 38.0 ml, 58 eq.) en etanol (38 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para dar 5-[4-(4-clorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metilamino]-1H-pirazol-3-il]piridina-2-carbonitrilo (4 g, 9.62 mmol) como una goma amarilla.

Etapas 5: Una mezcla de 5-[4-(4-clorofenil)-5-[(4-metoxifenil)metilamino]-1H-pirazol-3-il]piridina-2-carbonitrilo (6.5 g, 15.6 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 4, y ácido trifluoroacético (1.8 mol, 130.0 ml, 112 eq.) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió carbonato de sodio (100 ml) al residuo obtenido. La mezcla se extrajo con 300 ml de acetato de etilo (3 x 100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 5-[5-amino-4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]piridina-2-carbonitrilo (4.6 g) como un aceite amarillo.

Etapa 6: Una mezcla de 5-[5-amino-4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]piridina-2-carbonitrilo (4.6 g, 15.6 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 5 y propanodioato de dietilo (48.8 g, 304 mmol, 46.0 ml, 19.6 eq.) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (9.4 g, 76.9 mmol, 5.0 eq.), tetrahidrofurano (63 ml), metanol (63 ml) y agua (63 ml) a la mezcla, que se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con etanol (50 ml) y se filtró. La torta de filtro se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano:metanol (monohidrato de amoníaco al 3 %) = 10:1) para dar 5-[3-(4-clorofenil)-5,7-dihidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (1.7 g, 4.6 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H).

Etapa 7: A una mezcla de 5-[3-(4-clorofenil)-5,7-dihidroxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (1.7 g, 4.6 mmol, 1.0 eq.) de la etapa 6 y oxiclورو de fósforo (60.0 mmol, 5.6 ml, 13 eq.) se añadió N,N-dimetilanilina (6.9 mmol, 0.88 ml, 1.5 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo (3 x 50 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para dar el producto 5-[5,7-dicloro-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Intermediario I-1(d), 1.28 g, 3.2 mmol) como un sólido amarillo.

Ejemplo 3 – Preparación de los intermediarios I-2(a) a I-2(y)



(i) Intermediario I-2(a) (R²: 2-Cl-fenilo; R³: 4-(etilamino)-4-carboxamida-piperidin-1-ilo): A una solución de Intermediario I-1(a) (60 mg, 146.7 μmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i) en acetona (1 ml) se añadió trietilamina (161.3 μmol, 0.022 ml, 1.1 eq.), después se añadió una solución de 4-(etilamino)piperidina-4-carboxamida (25.1 mg, 146.7 μmol, 1 eq.) en agua (0.2 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después se añadieron 0.8 ml de agua

a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró. La torta de filtro se secó para dar 1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-(etilamino)piperidina-4-carboxamida (Intermediario I-2(a), 40 mg) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.62 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.07 (br s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.00 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

(ii) Intermediario I-2(b) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(a) (50 mg, 122.2 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 2(i) y 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (31.1 mg, 122.2 μmol , 1 eq., sal de HCl) del Ejemplo 1(i) en acetona (1 ml), se añadió agua (0.2 ml) trietilamina (366.7 μmol , 0.05 ml, 3 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después se añadieron 4 ml de agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con 9 ml de acetato de etilo (3×3 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (acetato de etilo:metanol 10:1) para dar 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-2(b), 45 mg) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.47 - 7.27 (m, 6H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.71 (br s, 8H).

(iii) Intermediario I-2(c) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 4-metil-4-carboxamida-piperidin-1-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(a) (100 mg, 244.44 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 2(i) y 4-metilpiperidina-4-carboxamida (43 mg, 244.4 μmol , 1 eq., sal de HCl) del Ejemplo 1(ii) en acetona (2 ml), se añadió agua (0.4 ml) trietilamina (733.3 μmol , 0.1 ml, 3 eq.), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el residuo que se purificó por columna de sílice (acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar 1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Intermediario I-2(c), 110 mg) como un aceite amarillo.

(iv) Intermediario I-2(d) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 1,1-dioxotian-4-amino):

A una solución de Intermediario I-1(a) (50 mg, 122.2 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 2(i) y 1,1-dioxotian-4-amina (22.7 mg, 122.2 μmol , 1 eq., sal de HCl) en acetona (1 ml), agua (0.2 ml) y tetrahidrofurano (0.5 ml) se añadió trietilamina (366.7 μmol , 0.05 ml, 3 eq.), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Se añadió agua (4 ml) a la mezcla y la mezcla se

extrajo con 9 ml de acetato de etilo (3×3 ml). Después la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (acetato de etilo: metanol = 10:1) para dar 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-N-(1,1-dioxotian-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Intermediario I-2(d), 30 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

(v) Intermediario I-2(e) (R²: 2-Cl-fenilo; R³: isopropoxi):

A una solución de Intermediario I-1(a) (29 mg, 488.9 μmol, 0.04 ml, 1 eq.) del Ejemplo 2(i) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió t-butoxido de potasio (66 mg, 586.7 μmol, 1.2 eq.), después se añadió 5,7-dicloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 488.9 μmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para dar 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-2(e), 160 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.61 - 7.54 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.47 - 5.15 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

(vi) Intermediario I-2(f) (R²: 2-Cl-fenilo; R³: 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(a) (200 mg, 488.88 μmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i) y 4-metilpiperidin-4-ol (56 mg, 488.88 μmol, 1 eq.) en acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se añadió trietilamina (148 mg, 1.47 mmol, 0.2 ml, 3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, y eluyente de gradiente de 0 a 55 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidin-4-ol (Intermediario I-2(f), 210 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.62 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 4.27 (br d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.18 (s, 3H).

(vii) Intermediario I-2(g) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(a) (60 mg, 146.66 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 2(i), 1-metilsulfonilpiperazina (59 mg, 293.33 μmol , 2 eq.) del Ejemplo 1(iii) y trietilamina (74 mg, 733.32 μmol , 0.10 ml, 5 eq.) en acetona (1.2 ml) y agua (0.24 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con 30 ml de acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera (10 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-2(g), 60 mg) como un sólido amarillo.

(viii) Intermediario I-2(h) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : (3R)-carboxamida-piperidin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(a) (100 mg, 244.44 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 2(i), (3R)-piperidina-3-carboxamida (31 mg, 244.44 μmol , 1 eq.) y trietilamina (74 mg, 733.32 μmol , 0.10 ml, 3 eq.) en acetona (2 ml) y agua (0.4 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml $\times$ 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Intermediario I-2(h), 130 mg) como un sólido amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

(ix) Intermediario I-2(i) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 2-(azetidin-3-il)acetamida):

A una solución de Intermediario I-1(a) (400 mg, 977.77 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 2(i) en acetona (4 ml) y agua (0.8 ml) se añadió trietilamina (495 mg, 4.89 mmol, 0.68 ml, 5 eq.) y 2-(azetidin-3-il)acetamida (294.52 mg, 1.96 mmol, 2 eq.) del Ejemplo 1(iv). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluida con 0 a 100 % de diclorometano/metanol a 30 ml/min) y la solución se concentró a presión reducida para dar 2-[1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidin-3-il]acetamida (Intermediario I-2(i), 400 mg) como un sólido amarillo. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.63 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.09 - 3.76 (m, 5H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H).

(x) Intermediario I-2(j) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 4-metil-4-piperidilacetamida):

A una solución de Intermediario I-1(a) (50 mg, 122.2 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i) en un solvente mixto de acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se añadió N-(4-metil-4-piperidil)acetamida (24 mg, 122.22 μ mol, 1 eq., sal de HCl) del Ejemplo 1(v) y trietilamina (37 mg, 366.7 μ mol, 0.05 ml, 3 eq.), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO[®]; columna SepaFlash[®] de 12 g, eluyente de gradiente de 50 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar N-[1-[5-cloro-2--(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-4-piperidil] acetamida (Intermediario I-2(j), 40 mg) como un sólido amarillo claro.

(xi) Intermediario I-2(k) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : (3R)-3-(aminocarboximetil)pirrolidin-1-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(a) (100 mg, 244.44 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i) en acetona (2 ml) y agua (0.4 ml) se añadió trietilamina (124 mg, 1.22 mmol, 0.17 ml, 5 eq.) y 2-[(3R)-pirrolidin-3-il]acetamida (80 mg, 488.88 μ mol, 2 eq., sal de HCl) del Ejemplo 1(vi). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 ml) y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con 40 ml de salmuera (20 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna[®] C18, 150 x 25 mm x 10 μ m; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; B %: 57 %-87 %, 10 min) para dar 2-[(3R)-1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (Intermediario I-2(k), 100 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.61 - 7.43 (m, 4H), 7.34 (s, 5H), 6.83 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.53 - 3.46 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 1H).

(xii) Intermediario I-2(l) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : (3S)-carboxamida-piperidin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(a) (500 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i), (3S)-piperidina-3-carboxamida (355.21 mg, 1.47 mmol, 1.2 eq., sal de TFA) del Ejemplo 1(ix) y trietilamina (371.03 mg, 3.67 mmol, 510.35 μ l, 3 eq.) en acetona (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna SepaFlash de 20 g, un eluyente de gradiente de 50~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar el compuesto (3S)-1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Intermediario I-2(l), 580 mg) como un sólido amarillo claro.

(xiii) Intermediario I-2(m) (R²: 2-Cl-fenilo; R³: 4-carboxamida-4-etoxipiperidin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(a) (500 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i), trietilamina (3.7 mmol, 0.51 ml, 3 eq.), 4-etoxipiperidina-4-carboxamida (349 mg, 1.22 mmol, 1 eq., TFA) del Ejemplo 1(x) en agua (1 ml) y acetona (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después se añadieron 4 ml de agua a la mezcla y la mezcla se filtró. La torta de filtro se secó para dar el producto 1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxipiperidina-4-carboxamida (Intermediario I-2(m), 650 mg) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.61 - 7.45 (m, 4H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.35 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.47 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

(xiv) Intermediario I-2(n) (R²: 2-Cl-fenilo; R³: 6-(trifluorometil)-3-piridilo):

Una mezcla de Intermediario I-3(a) (70 mg, 0.166 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 4(i), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (64 mg, 0.332 mmol, 2 eq.), 2-hidroxi-3-metil-benzoato cuproso (107 mg, 0.499 mmol, 3 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (10 mg, 8.32 μ mol, 0.05 eq.), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 3:1) para

dar 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-2(n), 100 mg, crudo) como un sólido amarillo.

(xv) Intermediario I-2(o) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 4-(trifluorometil)-1-piperidilo):

A una solución de Intermediario I-1(a) (60 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(i), en acetona (1 ml) se añadió trietilamina (0.02 ml, 0.16 mmol, 1.1 eq.), y una solución de 4-(trifluorometil)piperidina (22 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) en agua (0.2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (0.8 ml) a la mezcla y la mezcla se filtró. La torta de filtro se secó para dar el producto 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-2(o), 50 mg, crudo) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.63 - 7.47 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 4.70 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 1.96 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.66 (m, 2H).

(xvi) Intermediario I-2(p) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 3-ciano-3-metil-azetidín-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(d) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv), clorhidrato de 3-metilazetidina-3-carbonitrilo (18 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.) y trietilamina (38 mg, 0.37 mmol, 0.05 ml, 3.0 eq.) en acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se filtró, la torta de filtro resultante se secó a presión reducida para dar 5-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-7-(3-ciano-3-metil-azetidín-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Intermediario I-2(p), 60 mg) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.91 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.3, 5.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.34 - 4.11 (m, 4H), 1.73 (s, 3H).

(xvii) Intermediario I-2(q) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 3-metoxi-3-metil-azetidín-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(d) (60 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv), clorhidrato de 3-metoxi-3-metilazetidina (23 mg, 0.16 mmol, 1.1 eq.) y trietilamina (45 mg, 0.45 mmol, 0.06 ml, 3.0 eq.) en acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se filtró. La torta de filtro resultante se secó a presión reducida para dar 5-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-7-(3-metoxi-3-metil-azetidín-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Intermediario I-2(q), 55 mg, 0.12 mmol) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa

directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.05 - 3.95 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

(xviii) Intermediario I-2(r) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-ilo):

A una mezcla de Intermediario I-1(d) (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv) y 1-(trifluorometilsulfonil)piperazina (64 mg, 249.6 μmol , 1 eq., clorhidrato) del Ejemplo 1(i) en acetona (2 ml) y agua (0.4 ml) se añadió trietilamina (0.76 mg, 48.8 μmol , 0.1 ml, 3.0 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después se añadió agua (1.6 ml) a la mezcla y la mezcla se filtró, y la torta de filtro se secó para dar 5-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Intermediario I-2(r), 115 mg) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.31 - 3.94 (m, 4H), 3.75 (m, 4H).

(xix) Intermediario I-2(s) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 4-metil-4-carboxamida-piperidin-1-ilo):

A una mezcla de Intermediario I-1(d) (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv) y 4-metilpiperidina-4-carboxamida (45 mg, 249.6 μmol , 1.0 eq., clorhidrato) del Ejemplo 1(ii) en acetona (2 ml) y agua (0.4 ml) se añadió trietilamina (748.8 μmol , 0.1 ml, 3.0 eq.), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después se añadió agua (1.6 ml) a la mezcla y la mezcla se filtró. La torta de filtro se secó para dar 1-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Intermediario I-2(s), 110 mg) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.53 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.20 (s, 3H).

(xx) Intermediario I-2(t) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 4-carboxamida-4-etoxipiperidin-1-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(d) (80 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv) en acetona (2 ml) y agua (0.4 ml) se añadió trimetilamina (0.60 mmol, 0.08 ml, 3.0 eq.) y 4-etoxipiperidina-4-carboxamida (44 mg, 0.21 mmol, 1.05 eq., clorhidrato) como se preparó

en el Ejemplo 1(x), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se añadió entonces a agua (10 ml) y se filtró para dar 1-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxi-piperidina-4-carboxamida (Intermediario I-2(t), 102 mg, 0.19 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.11 - 8.71 (m, 1H), 8.26 - 8.05 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.19 - 1.14 (m, 3H).

(xxi) Intermediario I-2(u) (R²: 2-Cl-fenilo; R³: 4-carboxamida-4-isopropoxipiperidin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(a) (600 mg, 1.47 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i), 4-isopropoxipiperidina-4-carboxamida (392 mg, 1.76 mmol, 1.2 eq.) del Ejemplo 1(xiii) y trietilamina (742 mg, 7.33 mmol, 1.02 ml, 5 eq.) en acetona (6 ml) y agua (0.6 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar 1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-isopropoxi-piperidina-4-carboxamida (Intermediario I-2(u), 623 mg, 1.08 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.60 - 7.45 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.21 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

(xxii) Intermediario I-2(v) (R²: 6-CN-piridin-3-ilo; R³: 3-carbamoilazetidín-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(d) (110 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv), azetidina-3-carboxamida (64 mg, 0.30 mmol, 1.1 eq., sal de ácido trifluoroacético) del Ejemplo 1(xiv) y trietilamina (83 mg, 0.82 mmol, 0.12 ml, 3.0 eq.) en acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se filtró, y la torta de filtro resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto 1-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidina-3-

carboxamida (Intermediario I-2(v), 130 mg) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.90 - 8.87 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.87 - 4.35 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H).

(xxiii) Intermediario I-2(w) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 3-carbamoil-3-metilazetidin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(d) (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 2(iv), 3-metilazetidina-3-carboxamida (44 mg, 0.19 mmol, 1.1 *eq.*, sal de ácido trifluoroacético) del Ejemplo 1(xv) y trietilamina (53 mg, 0.52 mmol, 0.07 ml, 3.0 *eq.*) en acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se filtró. La torta de filtro resultante se secó a presión reducida para dar 1-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-3-metil-azetidina-3-carboxamida (Intermediario I-2(w), 80 mg, 0.17 mmol) como un sólido amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.89 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.49 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.87 - 4.39 (m, 4H), 1.57 (s, 3H).

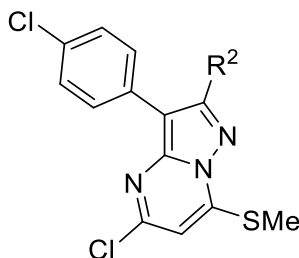
(xxiv) Intermediario I-2(x) (R^2 : 2-Cl-fenilo; R^3 : 3-(2-amino-2-oxo-etoxi)azetidin-1-ilo):

Una mezcla de Intermediario I-1(a) (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 2(i), 2-(azetidin-3-iloxi)acetamida (49 mg, 0.29 mmol, 1.2 *eq.*, sal de clorhidrato) del Ejemplo 1(xix) y trietilamina (0.73 mmol, 0.10 ml, 3.0 *eq.*) en acetona (1 ml) y agua (0.2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO[®]; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash[®] de 20 g, con un eluyente de gradiente de 30 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para dar 2-[1-[5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidin-3-il]oxiacetamida (Intermediario I-2(x), 100 mg, 0.20 mmol) como un sólido amarillo claro.

(xxv) Intermediario I-2(y) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo; R^3 : 4-carbamoil-4-isopropoxipiperidin-1-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(d) (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 2(iv) en acetona (2 ml) y agua (0.4 ml) se añadió trimetilamina (0.75 mmol, 0.10 ml, 3.0 eq.) y 4-isopropoxipiperidina-4-carboxamida (56 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq., clorhidrato), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se añadió a agua (10 ml) y se filtró para dar 1-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-isopropoxipiperidina-4-carboxamida (130 mg, 0.24 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.31 - 7.95 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.41 - 4.18 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 4 – Preparación de los intermediarios I-3(a) a I-3(d)



(i) Intermediario I-3(a) (R²: 2-Cl-fenilo):

A una solución de Intermediario I-1(a) (2 g, 4.9 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(i) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió tiometóxido de sodio (411 mg, 5.9 mmol, 1.2 eq.), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). Después la mezcla se extrajo con 45 ml de acetato de etilo (3×15 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para dar 5-cloro-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-3(a), 1.8 g) como un sólido amarillo.

(ii) Intermediario I-3(b) (R²: 2-MeO-fenilo):

A una solución de Intermediario I-1(b) (140 mg, 345.96 μmol, 1 eq.) del Ejemplo 2(ii) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió tiometóxido de sodio (22 mg, 311.4 μmol, 0.9 eq.), después la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml). Después la mezcla se extrajo con 15 ml de acetato de etilo (3×5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida para dar un residuo. Después el residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo =1:1) para dar 5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermediario I-3(b), 80 mg) como un aceite amarillo.

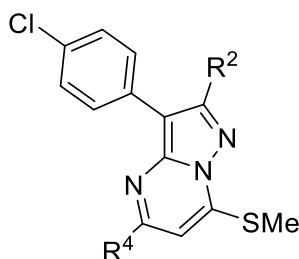
(iii) Intermediario I-3(c) (R^2 : 4-CN-fenilo):

A una solución de Intermediario I-1(c) (276 mg, 69 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 2(iii) en tetrahydrofurano (3 ml) se añadió tiometóxido de sodio (58 mg, 0.83 mmol, 1.2 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, con un eluyente de gradiente de 0 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min). La fracción se concentró a presión reducida para dar 4-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo (Intermediario I-3(c), 230 mg, 0.56 mmol) como un sólido amarillo.

(iv) Intermediario I-3(d) (R^2 : 6-CN-piridin-3-ilo):

A una solución de Intermediario I-1(d) (300 mg, 0.75 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 2(iv) en tetrahydrofurano (3 ml) se añadió tiometóxido de sodio (63 mg, 0.90 mmol, 1.2 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml). Después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 0 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 5-[5-cloro-3-(4-clorofenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Intermediario I-3(d), 300 mg) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.86 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

Ejemplo 5 – Preparación de los intermediarios I-4(a) a I-4(d)



(i) Intermediario I-4(a) (R^2 : 4-Cl-fenilo; R^4 : (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo)):

A una solución de Intermediario I-3(a) (170 mg, 404.1 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 4(i), [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (123 mg, 1.21 mmol, 0.12 ml, 3 eq.) en acetonitrilo (4 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3.6 mmol, 0.62 ml, 8.8 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Intermediario I-4(a), 160 mg) que se obtuvo como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.62 - 7.48 (m, 6H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (br s, 1H), 5.06 - 4.68 (m, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).

(ii) Intermediario I-4(b) (R^2 : 4MeO-fenilo; R^4 : (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo)):

A una solución de Intermediario I-3(b) (80 mg, 192.2 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 4(ii), [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (58 mg, 576.5 μ mol, 3 eq.) en acetonitrilo (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.29 ml, 1.7 mmol, 8.8 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. Después el residuo se purificó por columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para dar [(2S)-1-[3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Intermediario I-4(b), 72 mg) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.21 (br s, 1H), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H).

(iii) Intermediario I-4(c) (R^2 : 4-CN-fenilo; R^4 : (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo)):

Una mezcla de Intermediario I-3(c) (210 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 4(iii), [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (155 mg, 1.53 mmol, 0.15 ml, 3.0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina

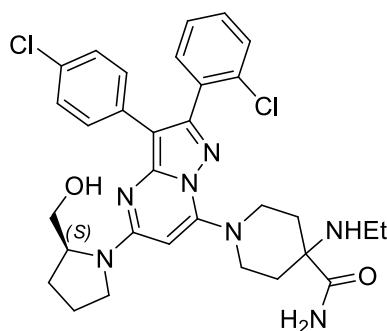
(4.49 mmol, 0.78 ml, 8.8 *eq.*) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro resultante se lavó con acetonitrilo (2 ml) para dar el compuesto 4-[3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo (Intermediario I-4(c), 175 mg, 0.36 mmol) como un sólido amarillo claro, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.40 - 6.17 (m, 1H), 5.00 - 4.71 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 4H).

(iv) Intermediario I-4(d) (*R*²: 6-CN-piridin-3-ilo; *R*⁴: N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-metilamino):

A una solución de Intermediario I-3(d) (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 4(iv), 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol (53 mg, 0.51 mmol, 3.0 *eq.*) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (88 mg, 0.68 mmol, 0.12 ml, 4.0 *eq.*), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1-0:1) para dar 5-[3-(4-clorofenil)-5-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amino]-7-metilsulfanil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Intermediario I-4(d), 60 mg, 125 μ mol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.82 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 6.70 - 6.31 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).

Ejemplo 6 – Preparación de los Compuestos 1 a 78

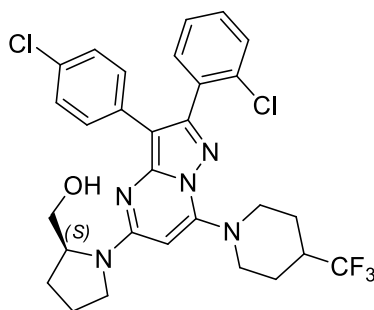
(i) Compuesto 1:



A una solución de Intermediario I-2(a) (40 mg, 73.6 μ mol, 1 *eq.*) del Ejemplo 3(i) y [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (22.3 mg, 220.6 μ mol, 0.021 ml, 3 *eq.*) en acetonitrilo (1 ml) se

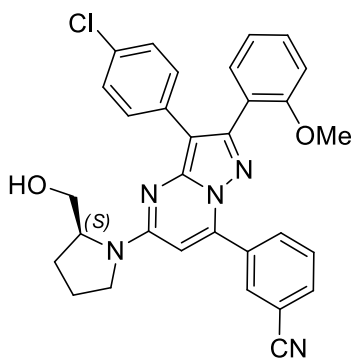
añadió N,N-diisopropiletilamina (647.2 μmol , 0.11 ml, 8.8 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 55 %-85 %, 10 min) dos veces para dar el producto 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-(etilamino)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 1, 17.21 mg, 98.9 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.54 - 7.36 (m, 6H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.84 - 3.52 (m, 8H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.33 - 1.81 (m, 8H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 608.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(ii) Compuesto 2:



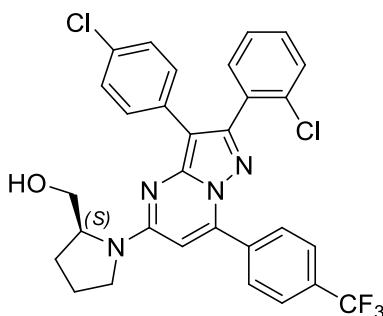
A una solución de Intermediario I-2(o) (50 mg, 95.1 μmol , 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xv), y [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (29 mg, 0.29 mmol, 3.0 eq.) en acetonitrilo (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.84 mmol, 0.15 ml, 8.8 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 70 %-100 %, 8 min). Después, la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 2, 32.07 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.55 - 7.38 (m, 6H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.37 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.94 - 3.48 (m, 4H), 2.92 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 6H), 1.97 - 1.82 (m, 2H). LCMS: (ES^+) m/z = 590.3 ($\text{M}+\text{H}$).

(iii) Compuesto 3:



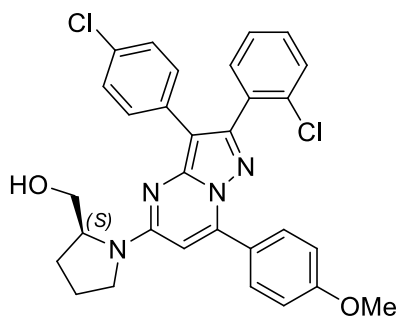
A una mezcla de Intermediario I-4(b) (36 mg, 74.8 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 5(ii), ácido (3-cianofenil)borónico (22 mg, 149.7 μmol , 2 eq.) y 3-metilsalicilato de cobre(I) (48 mg, 224.5 μmol , 3 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (9 mg, 7.5 μmol , 0.1 eq.). Después la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. Este residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 64 %-94 %, 10 min) y HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua(ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 69 %-89 %, 10min) para dar 3-[3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]benzonitrilo (Compuesto 3, 9.82 mg, 100 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.42 - 4.09 (m, 1H), 3.76 - 3.52 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 4H). LCMS: (ES^+) m/z = 536.3 ($\text{M}+\text{H}$).

(iv) Compuesto 4:



A una mezcla de Intermediario I-4(a) (50 mg, 103 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 5(i), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (39 mg, 206.0 μmol , 2 eq.) y 3-metilsalicilato de cobre(I) (66 mg, 309.0 μmol , 3 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (12 mg, 10.3 μmol , 0.1 eq.), después la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)- acetonitrilo]; B %: 70 %-100 %, 10 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 4, 19.80 mg, 100 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 6H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.90 - 6.55 (m, 1H), 5.05 - 4.74 (m, 1H), 4.46 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.55 (m, 4H), 2.17 - 1.82 (m, 4H). LCMS: (ES^+) m/z = 583.2 (M+H).

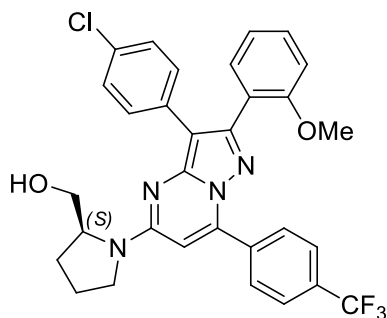
(v) Compuesto 5:



A una mezcla de Intermediario I-4(a) (50 mg, 103 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 5(i), ácido (4-metoxifenil)borónico (31 mg, 206.0 μmol , 2 eq.) y 3-metilsalicilato de cobre(I) (66 mg, 309.0 μmol , 3 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (12 mg, 10.3 μmol , 0.1 eq.), después la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 68 %-98 %, 10 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 5, 18.93 mg, 100 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.43 (m, 6H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13

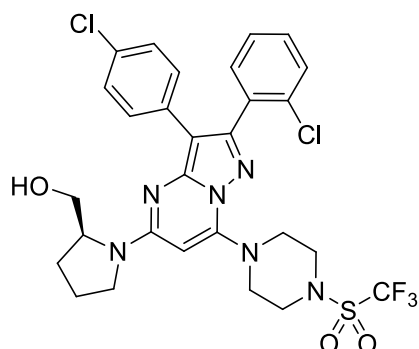
(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 - 6.52 (m, 1H), 5.07 - 4.67 (m, 1H), 4.46 - 4.12 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.43 (m, 2H), 2.20 - 1.95 (m, 4H). LCMS: (ES^+) $m/z = 545.3$ ($\text{M}+\text{H}$).

(vi) Compuesto 6:



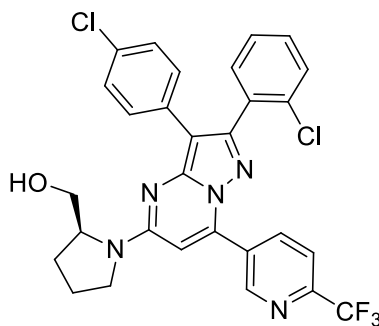
A una mezcla de Intermediario I-4(b) (36 mg, 74.8 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(ii), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (28 mg, 149.7 μmol , 2 eq.) y 3-metilsalicilato de cobre(I) (48 mg, 224.5 μmol , 3 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (9 mg, 7.5 μmol , 0.1 eq.), después la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 70 %-100 %, 10 min) para dar [(2S)-1-[3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)-7-[4-(trifluorometil)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 6, 12.13 mg, 98 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.23$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.81 - 6.64 (m, 1H), 5.13 - 4.76 (m, 1H), 4.47 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 4H). LCMS: (ES^+) $m/z = 579.3$ ($\text{M}+\text{H}$).

(vii) Compuesto 7:



A una solución de Intermediario I-2(b) (45 mg, 76.2 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(ii) y [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (23 mg, 228.5 μ mol, 0.02 ml, 3 eq.) en acetonitrilo (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.12 ml, 670.2 μ mol, 8.8 eq.), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge™ 150 x 25 mm, 5 μ m; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 67 %-97 %,10 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometilsulfonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 7, 24.76 mg, % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.59 - 7.43 (m, 6H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.83 (br s, 1H), 5.04 - 4.80 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 1H), 3.81 - 3.60 (m, 12H), 2.12 - 1.72 (m, 4H). LCMS: (ES $^+$) m/z = 655.2 (M+H).

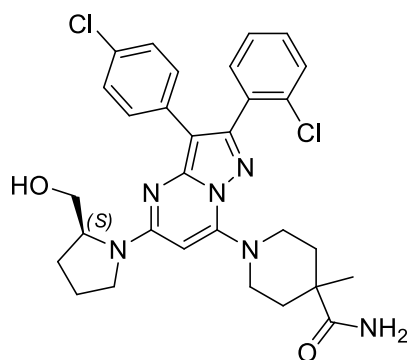
(viii) Compuesto 8:



Una mezcla de Intermediario I-4(a) (1.35 g, 2.8 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 5(i), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1.1 g, 5.6 mmol, 2 eq.), 3-metilsalicilato de cobre(I) (1.8 g, 8.3 mmol, 3 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (321 mg, 278 μ mol, 0.1 eq.) en tetrahidrofurano (13.5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo

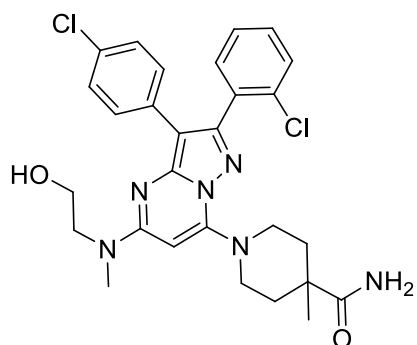
(30 ml) y se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa, después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 8, 747 mg, 98.8 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.37 (s, 1H), 8.90 - 8.69 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 5H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.79 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.52 - 4.12 (m, 1H), 3.86 - 3.45 (m, 4H), 2.21 - 1.86 (m, 4H). LCMS: (ES^+) m/z = 584.2 ($\text{M}+\text{H}$).

(ix) Compuesto 9:



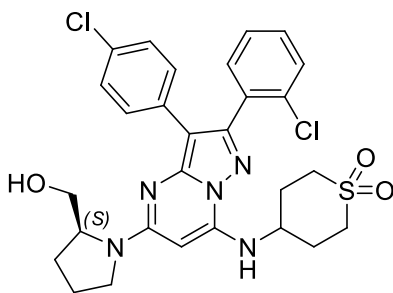
A una solución de Intermediario I-2(c) (55 mg, 106.8 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) y [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (32 mg, 320.5 μmol , 0.03 ml, 3 eq.) en acetonitrilo (1 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.16 ml, 940.1 μmol , 8.8 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge™ 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 51 %-81 %, 8 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar el producto 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 9, 35.25 mg, 99.2 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.54 - 7.38 (m, 6H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.29 (s, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 579.3 ($\text{M}+\text{H}$).

(x) Compuesto 10:



A una solución de Intermediario I-2(c) (55 mg, 106.8 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) y 2-(metilamino)etanol (24 mg, 320.5 μmol , 0.03 ml, 3 eq.) en acetonitrilo (1 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.16 ml, 940.1 μmol , 8.8 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge™ 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 47 %-77 %, 9 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar el producto 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[2-hidroxi-etil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 10, 27.62 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.54 - 7.39 (m, 6H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.26 (s, 5H), 2.26 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.30 (s, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 553.3 (M+H).

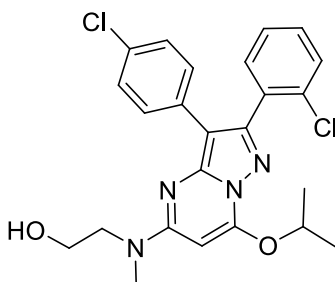
(xi) Compuesto 11:



A una solución de Intermediario I-2(d) (30 mg, 57.5 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iv) y [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (17 mg, 172.5 μmol , 0.02 ml, 3 eq.) en acetonitrilo (1 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (505.9 μmol , 0.09 ml, 8.8 eq.), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge™ 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 54 %-77 %, 9 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar el producto 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-pirrolidin-2-il]metanol]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 11, 27.62 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco.

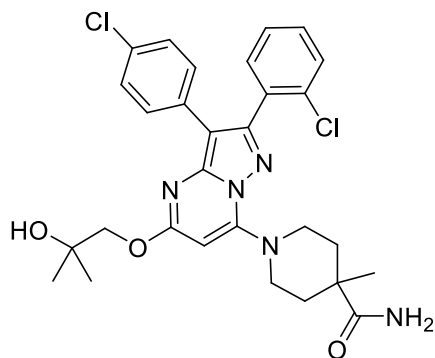
84 %, 10 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 11, 19.01 mg, 98.2 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.55 - 7.39 (m, 6H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 2H), 4.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 4H). LCMS: (ES^+) m/z = 587.9 (M+H).

(xii) Compuesto 12:



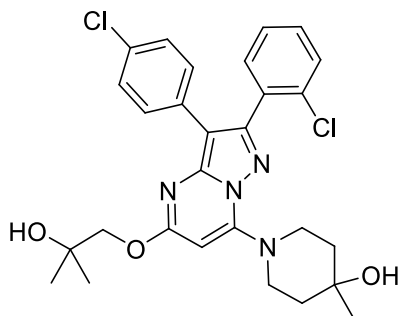
A una solución de Intermediario I-2(e) (80 mg, 185 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(v) y 2-(metilamino)etanol (42 mg, 554.6 μmol , 0.05 ml, 3 eq.) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1.6 mmol, 0.28 ml, 8.8 eq.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó dos veces por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; primera purificación con B %: 55 %-85 %, 8 min; segunda purificación con B %: 67 %-97 %, 10 min), después la fracción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 2-[[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-isopropoxi-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino]etanol (Compuesto 12, 44.55 mg, 98.7 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.59 - 7.43 (m, 6H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LCMS: (ES^+) m/z = 471.2 (M+H).

(xiii) Compuesto 13:



Una mezcla de Intermediario I-2(c) (70 mg, 136 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii), 2-metilpropano-1,2-diol (61 mg, 679.83 μmol , 5 eq.) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (46 mg, 407.90 μmol , 3 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-ACN]; B %: 56 %-86 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 13, 42.58 mg, 100 % de pureza) que se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.61 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.16 (s, 3H). LCMS: (ES+) m/z = 570.1 (M+H).

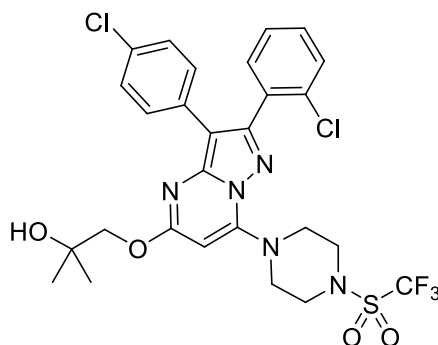
(xiv) Compuesto 14:



A una solución de Intermediario I-2(f) (80 mg, 164 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(vi) y 2-metilpropano-1,2-diol (44 mg, 492.00 μmol , 3 eq.) en THF (1 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (55 mg, 492.00 μmol , 3 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml x 3), se lavó con agua (10 ml), salmuera (10

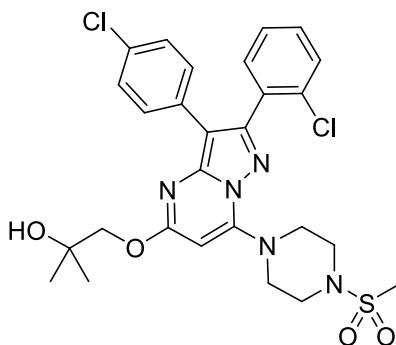
ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 66 %-86 %, 10 min) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidin-4-ol (Compuesto 14, 24.48 mg) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.63 - 7.43 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 1.73 - 1.46 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.18 (s, 3H). LCMS: (ES⁺) m/z = 541.4 (M+H).

(xv) Compuesto 15:



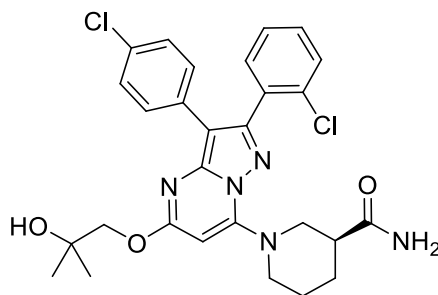
A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (37 mg, 406.21 µmol, 3 eq.) en THF (2 ml) se añadió hidruro de sodio (16 mg, 406.21 µmol, 60 % de pureza, 3 eq.) y la solución se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Se añadió Intermediario I-2(b) (80 mg, 135.4 µmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(ii) a la mezcla que se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 65 %-95 %, 10 min) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[4-(trifluorometilsulfonyl)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]oxi-2-metil-propan-2-ol (Compuesto 15, 52.8 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (br s, 8H), 1.36 (s, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 644.1 (M+H).

(xvi) Compuesto 16:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (30 mg, 335 μ mol, 3 eq.) en THF (2 ml) se añadió hidruro de sodio (14 mg, 335 μ mol, 60 % de pureza, 3 eq.) y la solución se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Se añadió Intermediario I-2(g) (60 mg, 112 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(vii) a la mezcla que se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml) y se extrajo con 20 ml de acetato de etilo (10 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera (10 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 56 %-86 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]oxi-2-metil-propan-2-ol (Compuesto 16, 22.21 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.32 - 3.29 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS: (ES $^+$) m/z = 590.1 (M+H).

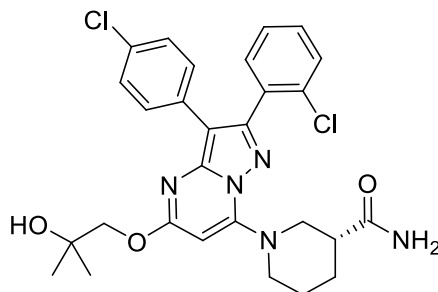
(xvii) Compuesto 17(S):



Una mezcla de 2-metilpropano-1,2-diol (199.75 mg, 2.22 mmol, 3 eq.) y LiHMDS (1 M, 2.22 ml, 3 eq.) en tetrahydrofurano (1 ml) se agitó a 80 °C durante 0.5 horas bajo atmósfera

de N₂, después se añadió una solución de Intermediario I-2(l) (370 mg, 0.74 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xii) en tetrahidrofurano (2 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; B %: 54 %-84 %, 8 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar (3S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Compuesto 17(S), 78.68 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.59 - 7.45 (m, 5H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.27 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 5H), 1.23 (s, 6H). LCMS: (ES+) m/z = 554.2 (M+H).

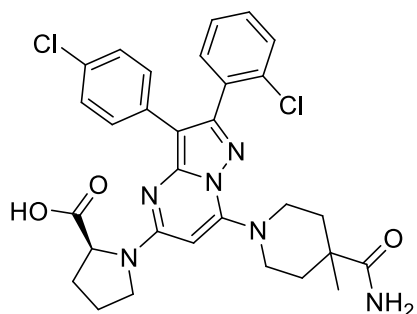
(xviii) Compuesto 17(R):



Una mezcla de Intermediario I-2(h) (130 mg, 259.6 µmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(viii), 2-metilpropano-1,2-diol (117 mg, 1.30 mmol, 5 eq.) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (87 mg, 778.74 µmol, 3 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida (2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-ACN]; B %: 52 %-82 %, 10 min) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Compuesto 17(R), 9.10 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.61 - 7.47 (m, 5H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.11 -

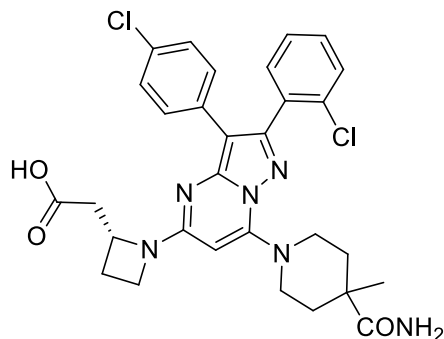
2.98 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 554.2 (M+H).

(xix) Compuesto 18:



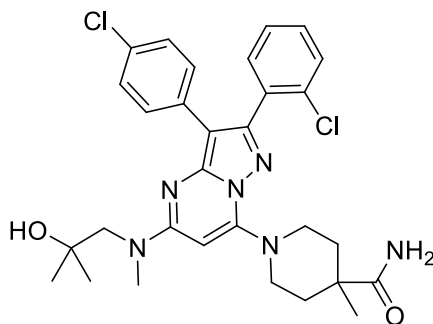
A una solución de Intermediario I-2(c) (80 mg, 155 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) y ácido (2S)-pirrolidina-2-carboxílico (54 mg, 466.2 μ mol, 3 eq.) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1.4 mmol, 0.24 ml, 8.8 eq.), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μ m; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 26 %-56 %, 8 min) y HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua(ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 48 %-78 %, 10 min) para dar ácido (2S)-1-[7-(4-carbamoyl-4-metil-1-piperidil)-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidina-2-carboxílico (Compuesto 18, 13.69 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ = 7.56 - 7.46 (m, 5H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.74 (br s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.80 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.41 (dt, *J* = 3.6, 8.0 Hz, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 5H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.29 (s, 3H). LCMS: (ES⁺) m/z = 593.3 (M+H). SFC: valor de ee > 99 %.

(xx) Compuesto 19:



A una solución de Intermediario I-2(c) (50 mg, 97 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) y ácido 2-[(2R)-azetidin-2-il]acético (44 mg, 194.2 μmol , 2 eq., sal de TFA) del Ejemplo 1(vii) en tetrahidrofurano (2.5 ml) se añadió t-butoxido de potasio (54 mg, 485.6 μmol , 5 eq.), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-acetonitrilo]; B %: 12 %-42 %, 9 min) para dar ácido 2-[(2R)-1-[7-(4-carbamoyl-4-metil-1-piperidil)-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]azetidin-2-il]acético (Compuesto 19, 14.72 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.53 - 7.41 (m, 6H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.29 (s, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 593.3 (M+H).

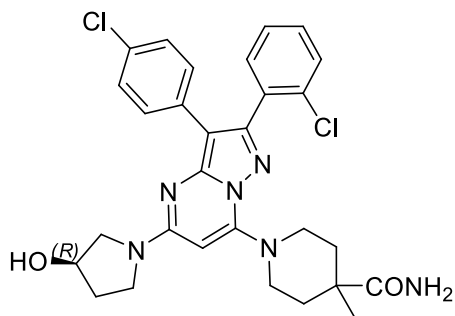
(xxi) Compuesto 20:



A una solución de Intermediario I-2(c) (50 mg, 97 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 854.65 μmol , 0.15 ml, 8.8 eq.) y 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol (50 mg, 485.60 μmol , 0.04 ml, 5 eq.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 56 %-86 %, 8 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 20, 36.38 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.93 -

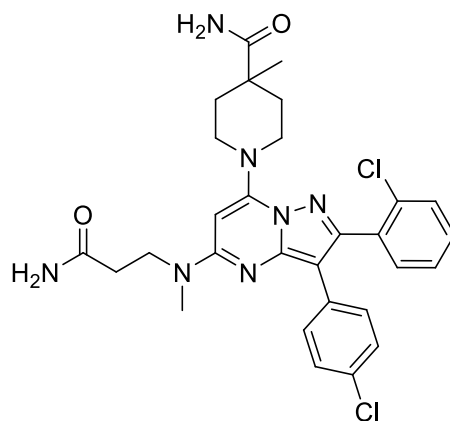
3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 6H). LCMS: (ES^+) $m/z = 581.2$ ($\text{M}+\text{H}$).

(xxii) Compuesto 21:



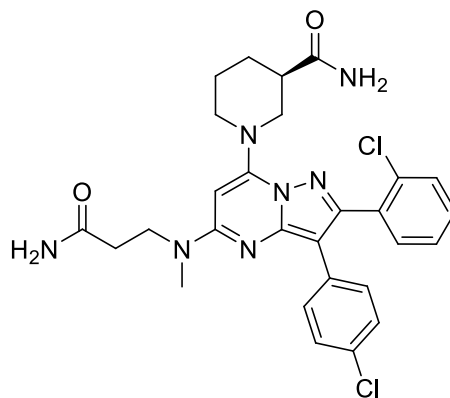
A una solución de Intermediario I-2(c) (50 mg, 97 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 854.65 μmol , 0.15 ml, 8.8 eq.) y (3*R*)-pirrolidin-3-ol (42 mg, 485.59 μmol , 0.04 ml, 5 eq.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 57 %-77 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 21, 29.15 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.60 - 7.55$ (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 5H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 3H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.13 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.53 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.15 (s, 3H). LCMS: (ES^+) $m/z = 565.2$ ($\text{M}+\text{H}$).

(xxiii) Compuesto 22:



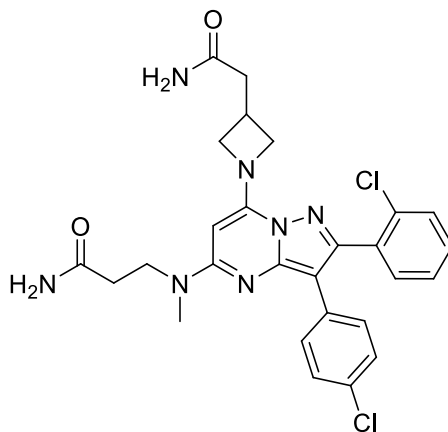
Una mezcla de Intermediario I-2(c) (80 mg, 155 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii), 3-(metilamino)propanamida (48 mg, 466.17 μmol , 3 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (176.73 mg, 1.37 mmol, 0.24 ml, 8.8 eq.) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a 80 °C durante 46 horas. La mezcla de reacción se diluyó con *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar 1-[5-[(3-amino-3-oxo-propil)-metil-amino]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 22, 42.42 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 5H), 7.44 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.16 (s, 3H). LCMS: (ES+) m/z = 580.2 ($\text{M}+\text{H}$).

(xxiv) Compuesto 23:



Una mezcla de Intermediario I-2(h) (100 mg, 200 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(viii), 3-(metilamino)propanamida (61.18 mg, 599.03 μmol , 3 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (227.10 mg, 1.76 mmol, 0.3 ml, 8.8 eq.) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml). La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 42 %-72 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar (3R)-1-[5-[(3-amino-3-oxo-propil)-metil-amino]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Compuesto 23, 47.44 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.50 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 5H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 566.2 (M+H).

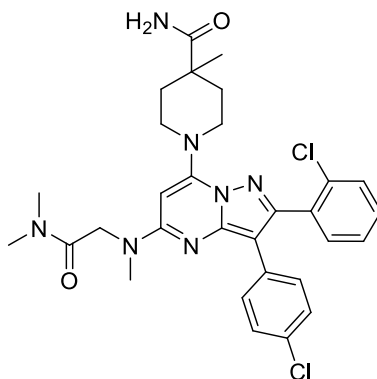
(xxv) Compuesto 24:



A una solución de Intermediario I-2(i) (50 mg, 103 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(ix) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (117 mg, 903.90 μmol , 0.16 ml, 8.8 eq.) y 3-(metilamino)propanamida (52 mg, 513.58 μmol , 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 33 %-63 %, 2 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida

para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 3-[[7-[3-(2-amino-2-oxo-etil)azetidin-1-il]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino]propanamida (Compuesto 24, 26.71 mg, 98.4 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.57 - 7.45 (m, 6H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H). LCMS: (ES^+) m/z = 552.2 ($\text{M}+\text{H}$).

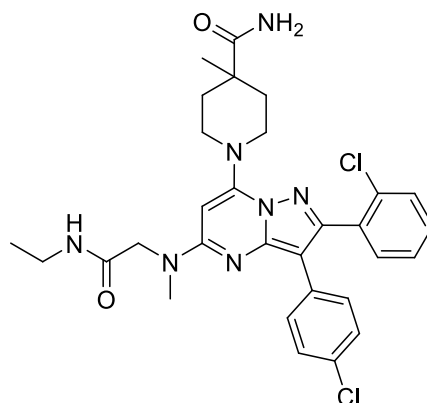
(xxvi) Compuesto 25:



A una solución de Intermediario I-2(c) (50 mg, 97 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 854.66 μmol , 0.15 ml, 8.8 eq.) y *N,N*-dimetil-2-(metilamino)acetamida (34 mg, 291.36 μmol , 3 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-ACN]; B %: 50 %-80 %, 8 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y después se liofilizó para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 49 %-79 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 25, 17.26 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95 - 3.79

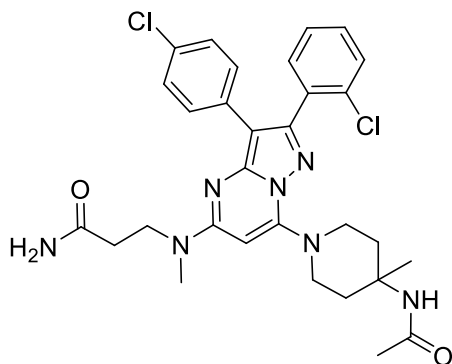
(m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.53 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.16 (s, 3H). LCMS: (ES⁺) $m/z = 594.4$ (M+H).

(xxvii) Compuesto 26:



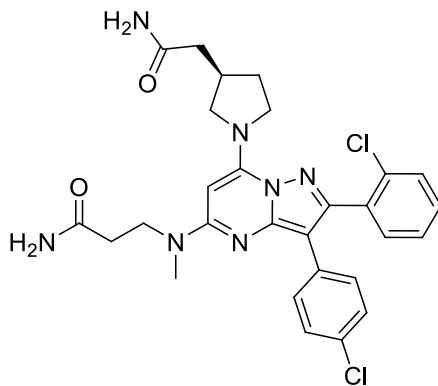
A una solución de *N*-etil-2-(metilamino)acetamida (44 mg, 291 μ mol, 5 eq.) del Ejemplo 1(viii) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (66 mg, 513 μ mol, 0.09 ml, 8.8 eq.) e Intermediario I-2(c) (30 mg, 58 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(iii), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: PhenomenexTM Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 51 %-81 %, 2 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 26, 34.10 mg, 100 % de pureza) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.48 - 7.45$ (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.70 - 5.32 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.42 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 5H), 2.21 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: (ES⁺) $m/z = 594.3$ (M+H).

(xxviii) Compuesto 27:



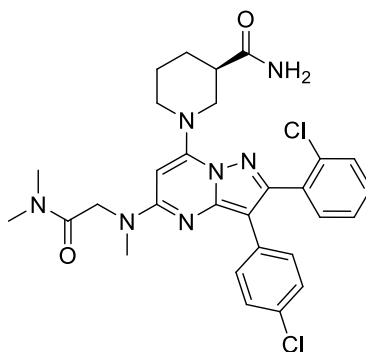
Una mezcla de Intermediario I-2(j) (40 mg, 76 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(x), 3-(metilamino)propanamida (23 mg, 226.90 μmol , 3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (86 mg, 665.58 μmol , 0.12 ml, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con N-metil-2-pirrolidona (2 ml). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 51 %-81 %, 10 min). El líquido resultante se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 3-[[7-(4-acetamido-4-metil-1-piperidil)-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino]propanamida (Compuesto 27, 19.88 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.42 - 6.29 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.50 (s, 3H). LCMS: (ES+) m/z = 594.3 (M+H).

(xxix) Compuesto 28:



A una solución de Intermediario I-2(k) (40 mg, 80 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(xi) en N-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (91 mg, 702.87 μmol , 0.12

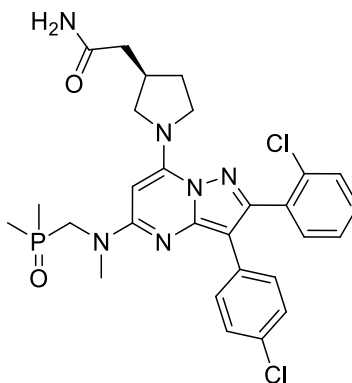
ml, 8.8 eq.) y 3-(metilamino)propanamida (41 mg, 399.35 μmol , 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 34 %-64 %, 2 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 3-[[7-[(3R)-3-(2-amino-2-oxo-etil)pirrolidin-1-il]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino]propanamida (Compuesto 28, 19.24 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.48 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.65 - 5.29 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H). LCMS: (ES^+) m/z = 566.2 ($\text{M}+\text{H}$).
(xxx) Compuesto 29:



Una mezcla de Intermediario I-2(h) (80 mg, 160 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(viii), N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (56 mg, 479.23 μmol , 3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (182 mg, 1.41 mmol, 0.25 ml, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con N-metil-2-pirrolidona (1 ml), la mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 48 %-78 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar (3R)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Compuesto 29, 39.87 mg, 100 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 16.4

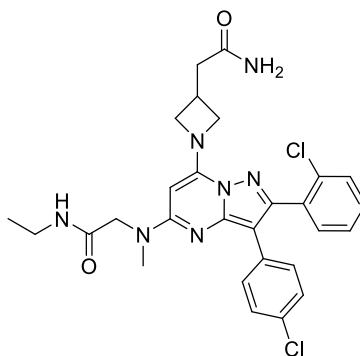
Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H). LCMS: (ES⁺) $m/z = 580.2$ (M+H).

(xxxi) Compuesto 30:



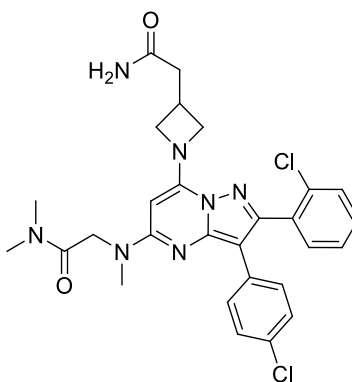
A una solución de Intermediario I-2(k) (40 mg, 80 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(xi) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (91 mg, 702.87 μmol , 0.12 ml, 8.8 eq.) y 1-dimetilfosforil-*N*-metil-metanamina (48 mg, 399.36 μmol , 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: PhenomenexTM Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 46 %-76 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 2-[(3R)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[dimetilfosforilmetil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (Compuesto 30, 22.02 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.48 - 7.28$ (m, 6H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.74 - 5.30 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 12.4$ Hz, 6H). LCMS: (ES⁺) $m/z = 585.2$ (M+H).

(xxxii) Compuesto 31:



A una solución de Intermediario I-2(i) (50 mg, 103 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(ix) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (117 mg, 0.9 mmol, 0.16 ml, 8.8 eq.) y *N*-etil-2-(metilamino)acetamida (47 mg, 0.3 mmol, 3 eq.) del Ejemplo 1(viii). La mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 53 %-73 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 2-[1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidin-3-il]acetamida (Compuesto 31, 9.14 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7.52 - 7.29 (m, 6H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 5H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 566.2 ($\text{M}+\text{H}$).

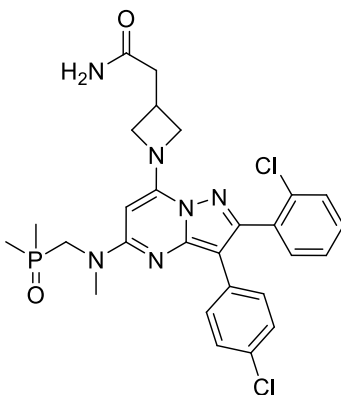
(xxxiii) Compuesto 32:



A una solución de Intermediario I-2(i) (40 mg, 82 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(ix) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (93 mg, 0.72 mmol, 0.13 ml,

8.8 eq.) y *N,N*-dimetil-2-(metilamino)acetamida (29 mg, 0.25 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 51 %-81 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y después se liofilizó para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 43 %-73 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y después se liofilizó para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 8 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 2-[1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidín-3-il]acetamida (Compuesto 32, 5.25 mg, 98.3 % de pureza) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ = 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). LCMS: (ES⁺) *m/z* = 566.2 (M+H).

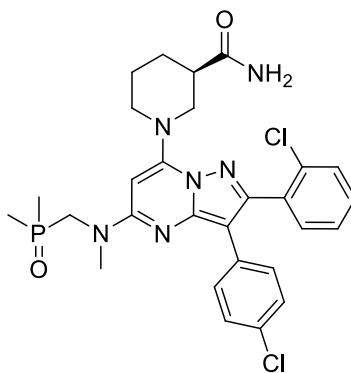
(xxxiv) Compuesto 33:



A una solución de Intermediario I-2(i) (50 mg, 103 µmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(ix) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (117 mg, 0.9 mmol, 0.16 ml, 8.8 eq.) y 1-dimetilfosforil-*N*-metil-metanamina (62 mg, 0.5 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión

reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 48 %-78 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 2-[1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[dimetilfosforilmetil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidin-3-il]acetamida (Compuesto 33, 13.66 mg, 98.9 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.46 - 7.28 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.55 - 5.25 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.66 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.11 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.4 Hz, 6H). LCMS: (ES^+) m/z = 571.2 (M+H).

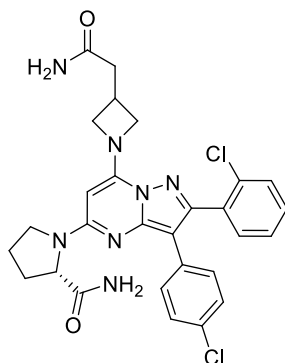
(xxxv) Compuesto 34:



Una mezcla de Intermediario I-2(h) (80 mg, 160 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(viii), 1-dimetilfosforil-N-metil-metanamina (58 mg, 0.48 mmol, 3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (182 mg, 1.41 mmol, 0.24 ml, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 32 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con N-metil-2-pirrolidona (1 ml), la mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: WatersTM Xbridge 150 x 25 mm, 5 μ m; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 37 %-67 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Después el residuo se liofilizó para dar (3R)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[dimetilfosforilmetil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Compuesto 34, 33.92 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.35 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.88 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H),

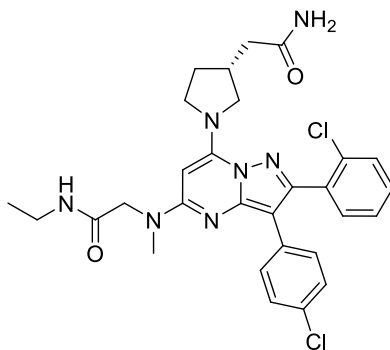
2.53 - 2.42 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 585.2 (M+H).

(xxxvi) Compuesto 35:



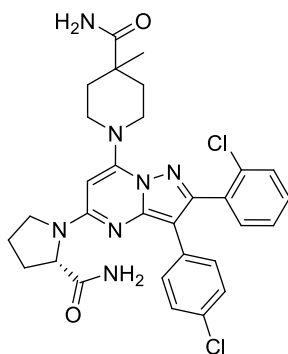
A una solución de Intermediario I-2(i) (50 mg, 103 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(ix) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (117 mg, 0.9 mmol, 0.16 ml, 8.8 eq.) y clorhidrato de (2*S*)-pirrolidina-2-carboxamida (77 mg, 0.5 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 41 %-71 %, 2 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar (2*S*)-1-[7-[3-(2-amino-2-oxo-etil)azetidin-1-il]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidina-2-carboxamida (Compuesto 35, 14.21 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 3H), 5.56 - 5.26 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.26 - 1.99 (m, 3H). LCMS: (ES⁺) m/z = 564.3 (M+H).

(xxxvii) Compuesto 36:



A una solución de Intermediario I-2(k) (50 mg, 100 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xi) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (113 mg, 0.88 mmol, 0.15 ml, 8.8 eq.) y *N*-etil-2-(metilamino)acetamida (46 mg, 0.3 mmol, 3 eq., como sal de HCl) del Ejemplo 1(viii). La mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 55 %-75 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 2-[(3R)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]pirrolidin-3-il]acetamida (Compuesto 36, 9.25 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 580.2 (M^+H).

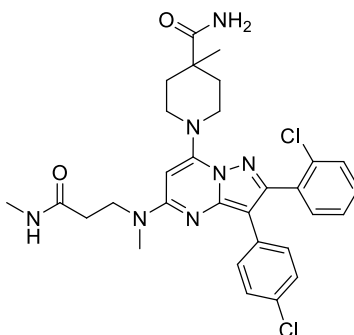
(xxxviii) Compuesto 37:



A una solución de Intermediario I-2(c) (40 mg, 77.7 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (88 mg, 0.68 mmol, 0.12

ml, 8.8 eq.) y clorhidrato de (2S)-pirrolidina-2-carboxamida (58 mg, 0.39 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 54 %-74 %, 2 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[5-[(2S)-2-carbamoylpiperidin-1-il]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 37, 29.41 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.32 (m, 4H), 4.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 5H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). LCMS: (ES⁺) *m/z* = 592.2 (M+H).

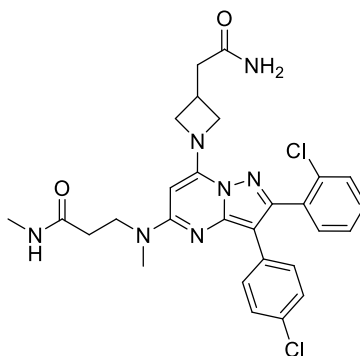
(xxxix) Compuesto 38:



A una solución de Intermediario I-2(c) (50 mg, 97 µmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0.85 mmol, 0.15 ml, 8.8 eq.) y *N*-metil-3-(metilamino)propanamida (75 mg, 0.48 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 51 %-81 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[metil-[3-(metilamino)-3-oxo-propil]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 38, 23.24 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 - 7.42 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m,

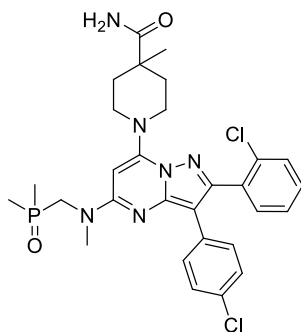
2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.67 - 6.41 (m, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 1H), 3.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS: (ES^+) $m/z = 594.3$ ($\text{M}+\text{H}$).

(xl) Compuesto 39:



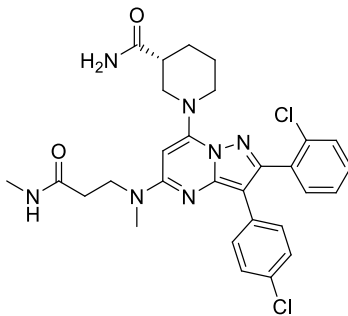
A una solución de Intermediario I-2(i) (50 mg, 103 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(ix) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (117 mg, 0.9 mmol, 0.16 ml, 8.8 eq.) y *N*-metil-3-(metilamino)propanamida (78 mg, 0.51 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 36 %-66 %, 10 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 3-[[7-[3-(2-amino-2-oxo-etil)azetidín-1-il]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino]-*N*-metil-propanamida (Compuesto 39, 19.80 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.50 - 7.40$ (m, 4H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.54 - 5.24 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H). LCMS: (ES^+) $m/z = 566.2$ ($\text{M}+\text{H}$).

(xli) Compuesto 40:



A una solución de Intermediario I-2(c) (30 mg, 58.2 μ mol, 1 eq.) del Ejemplo 3(iii) en *N*-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (66 mg, 0.51 mmol, 0.09 ml, 8.8 eq.) y 1-dimetilfosforil-*N*-metil-metanamina (35 mg, 0.29 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 55 %-75 %, 2 min) y la fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y después se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[dimetilfosforilmetil (metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 40, 22.88 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 5.77 - 5.38 (m, 3H), 4.23 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.21 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.50 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 1.33 (s, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 599.2 ($\text{M}+\text{H}$).

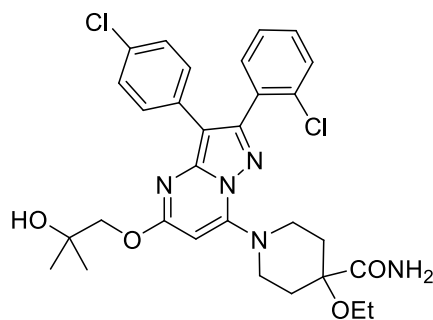
(xlii) Compuesto 41:



Una mezcla de Intermediario I-2(h) (140 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(viii), *N*-metil-3-(metilamino)propanamida (107 mg, 0.7 mmol, 2.5 eq., sal de HCl) y *N,N*-diisopropiletilamina (318 mg, 2.46 mmol, 0.43 ml, 8.8 eq.) en *N*-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 100 °C durante 28 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se diluyó con N-metil-2-pirrolidona (1 ml), la mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-ACN]; B %: 47 %-77 %, 8 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para dar (3R)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[metil-[3-(metilamino)-3-oxo-propil]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]piperidina-3-carboxamida (Compuesto 41, 109.79 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.49 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 5H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.67(m, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 580.2 (M+H).

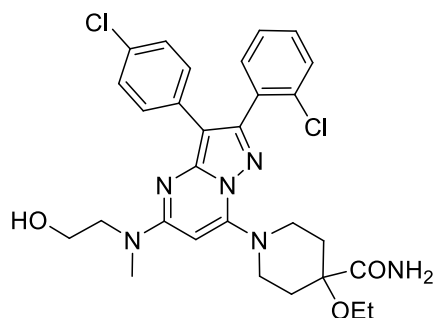
(xliv) Compuesto 42:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (49 mg, 0.55 mmol, 3 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (22 mg, 0.55 mmol, 60 % de pureza, 3 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió Intermediario I-2(m) (100 mg, 0.183 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xiii) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 horas. La mezcla se vertió en cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo (3 x 5 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)- acetonitrilo]; B %: 62 %-92 %, 10 min) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 42, 32.75 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.59 - 7.45 (m, 4H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.18 -

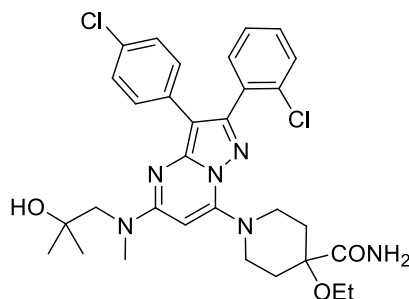
4.11 (m, 4H), 3.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 9H). LCMS: (ES⁺) $m/z = 598.3$ (M+H).

(xlv) Compuesto 43:



A una solución de Intermediario I-2(m) (120 mg, 0.22 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xiii) y 2-(metilamino)etanol (21 mg, 0.27 mmol, 3 eq.) en N-metilpirrolidona (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.81 mmol, 0.14 ml, 8.8 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 54 %-84 %, 8 min) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[2-hidroxietil(metil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 43, 42.13 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 7.59 - 7.43$ (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.89 - 4.63 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 5H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: (ES⁺) $m/z = 583.3$ (M+H).

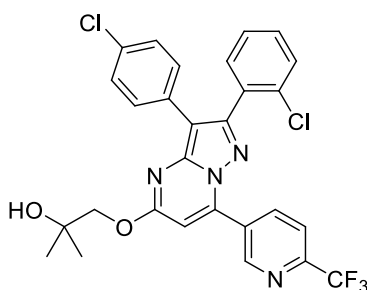
(xlv) Compuesto 44:



A una solución de Intermediario I-2(m) (100 mg, 0.183 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xiii) y 2-metil-1-(metilamino)propan-2-ol (57 mg, 0.55 mmol, 3 eq.) en N-metilpirrolidona (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1.6 mmol, 0.28 ml, 8.8 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™

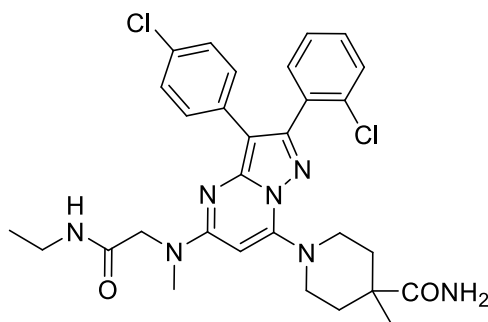
Xbridge 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 56 %-86 %, 8 min) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 44, 47.65 mg, 100 % de pureza) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.58 - 7.45 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.93 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 5H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 9H). LCMS: (ES^+) m/z = 611.3 (M+H).

(xlvi) Compuesto 45:



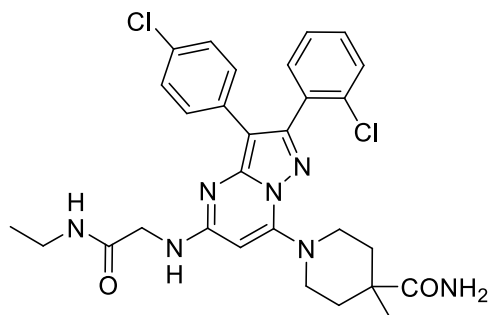
A una solución de 2-metilpropano-1, 2-diol (31 mg, 0.346 mmol, 3 eq.) en tetrahydrofurano (0.5 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 0.35 ml, 3 eq.), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió a la mezcla Intermediario I-2(n) (60 mg, 0.115 mmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xiv) en tetrahydrofurano (0.5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con 30 ml de acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de salmuera (20 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm x 10 μ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 62 %-92 %, 10 min) y la fase orgánica se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El líquido se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]oxi-2-metil-propan-2-ol (Compuesto 45, 51.40 mg, 100 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 9.38 (s, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 6H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.37 (s, 6H). LCMS: (ES^+) m/z = 573.3 (M+H).

(xlvi) Compuesto 46:



Una mezcla de Intermediario I-2(c) (35 mg, 67.98 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii), N-etil-2-(metilamino)acetamida (31.13 mg, 203.94 μmol , 3 eq., HCl) y N,N-diisopropiletilamina (77.32 mg, 0.598 mmol, 104.20 μl , 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con N-metil-2-pirrolidona (1 ml), la mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm x 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 46 %-76 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 46, 25.85 mg, 97 % de pureza) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 5.73 - 5.32 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (ES+) m/z = 596.0 (M+H).

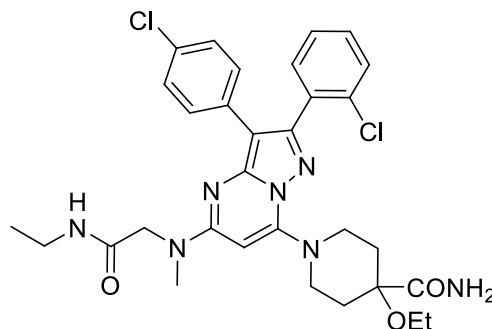
(xlvi) Compuesto 47:



Una mezcla de Intermediario I-2(c) (35 mg, 67.98 μmol , 1 eq.) del Ejemplo 3(iii), 2-amino-N-etil-acetamida (28.27 mg, 204 μmol , 3 eq., sal de HCl) del Ejemplo 1(xi) y N,N-diisopropiletilamina (77.32 mg, 598 μmol , 104.2 μl , 8.8 eq) en N-metil-2-pirrolidona (0.5

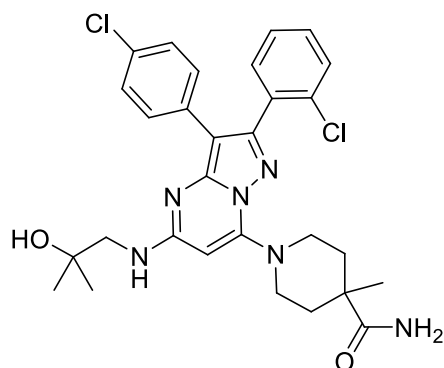
ml) se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 46 %-76 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(etilamino)-2-oxo-etil]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 47, 15.93 mg, 97 % de pureza) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 7H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.05 - 0.96 (m, 3H). LCMS: (ES+) *m/z* = 580.2 (M+H).

(xlix) Compuesto 48:



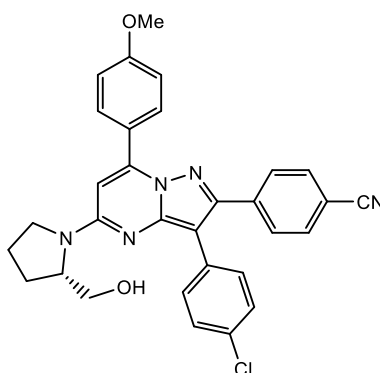
Una mezcla de Intermediario I-2(m) (50 mg, 91.8 µmol, 1 eq.) del Ejemplo 3(xiii), N-etil-2-(metilamino)acetamida (42.02 mg, 0.275 mmol, 3 eq., HCl) y N,N-diisopropiletilamina (104.37 mg, 0.808 mmol, 141 µl, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 49 %-79 %, 10 min). La fracción de corte se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. El residuo se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(etilamino)-2-oxo-etil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 48, 25.40 mg, 99 % de pureza) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 3H). LCMS: (ES+) *m/z* = 624.3 (M+H).

(I) Compuesto 49:



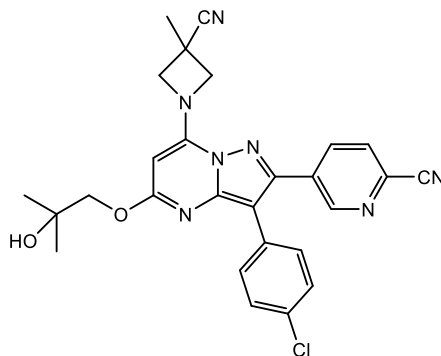
Una mezcla de Intermediario I-2(c) (50 mg, 97.1 μmol , 1.0 eq.) del Ejemplo 3(iii), 1-amino-2-metil-propan-2-ol (26 mg, 0.29 mmol, 3.0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (110 mg, 0.85 mmol, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) se agitó a 120 °C durante 15 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con N-metil-2-pirrolidona (2 ml). La mezcla resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 45 %-75 %, 10 min). El líquido resultante se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2-hidroxi-2-metil-propil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 49, 24.16 mg) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 5H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 9H). LCMS: (ES+) m/z = 567.3 (M+H).

(li) Compuesto 50:



A una solución de Intermediario I-4(c) (115 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 5(iii), ácido (4-metoxifenil)borónico (73.42 mg, 483.20 μ mol, 2.0 eq.) y 2-hidroxi-3-metilbenzoato cuproso (156 mg, 0.72 mmol, 3.0 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió trifenilfosfina de paladio (28 mg, 24.2 μ mol, 0.1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, con un eluyente de 0 al 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min). La fracción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó adicionalmente por trituración con metanol (2 ml) a 25 °C para dar 4-[3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-7-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]benzonitrilo (Compuesto 50, 79.10 mg, 147.57 μ mol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.99 - 4.66 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 4H). LCMS: (ES+) m/z = 536.3 (M+H).

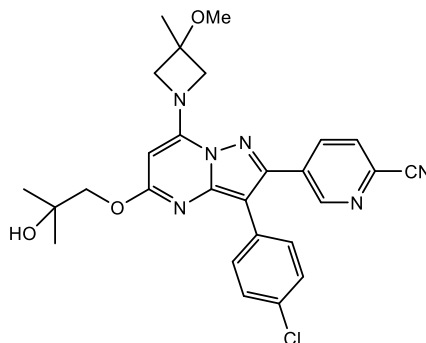
(lii) Compuesto 51:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (35 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (16 mg, 0.39 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después se añadió Intermediario I-2(p) (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xvi) a la mezcla y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se filtró, y la torta de filtro resultante se secó a presión reducida para dar un sólido

amarillo. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min). La fracción recuperada se concentró a presión reducida, y el producto crudo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 53 %-83 %, 10 minutos). La fracción se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y el residuo se liofilizó para dar 5-[3-(4-clorofenil)-7-(3-ciano-3-metil-azetidin-1-il)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Compuesto 51, 14.4 mg, 28.0 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.96 - 8.92 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.57 (s, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.31 (s, 6H). LCMS: (ES⁺) *m/z* = 514.2 (M+H).

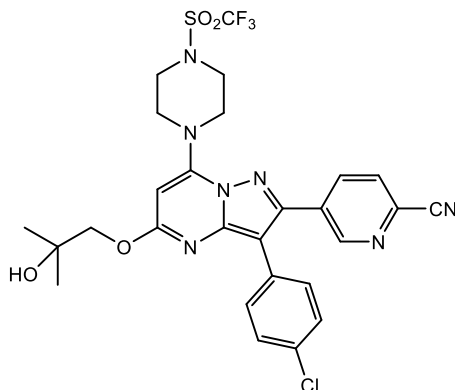
(liii) Compuesto 52:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (32 mg, 0.35 mmol, 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0.35 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después se añadió Intermediario I-2(q) (55 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xvii) a la mezcla, que se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se filtró, y la torta de filtro resultante se secó a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-ACN]; B %: 61 %-91 %, 10 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y después se liofilizó para dar 5-[3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-7-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Compuesto 52, 11.08 mg,

21.3 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.04 - 8.99 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 4.57 - 4.27 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.00 - 2.53 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). LCMS: (ES^+) m/z = 519.1 ($\text{M}+\text{H}$).

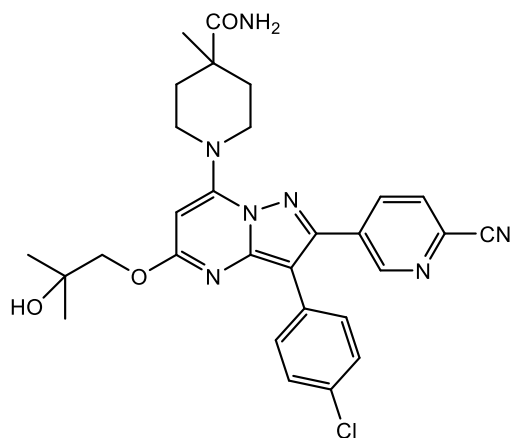
(liv) Compuesto 53:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (54 mg, 592.4 μmol , 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (24 mg, 0.59 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después se añadió Intermediario I-2(r) (115 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xviii) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 horas. La mezcla se vertió en cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con 15 ml de acetato de etilo (3 x 5 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 60 %-90 %, 8 minutos) para dar 5-[3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-7-[4-(trifluorometilsulfonyl)piperazin-1-

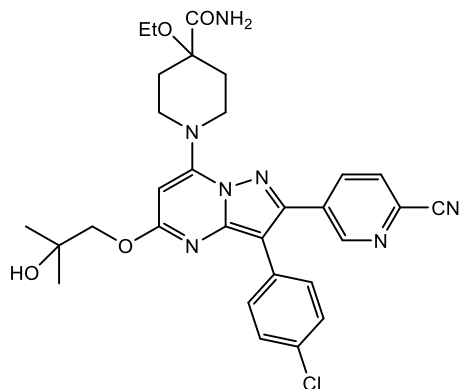
il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carbonitrilo (Compuesto 53, 29.05 mg, 45.7 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.93 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.6, 2.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (br s, 4H), 3.74 (br s, 4H), 1.21 (s, 6H). LCMS: (ES^+) m/z = 636.2 ($\text{M}+\text{H}$).

(lv) Compuesto 54:



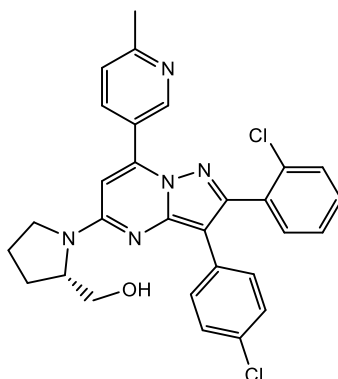
A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (59 mg, 651.7 μmol , 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (26 mg, 651.7 μmol , 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió Intermediario I-2(s) (110 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xix) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 horas. La mezcla se vertió en cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla se extrajo con 15 ml de acetato de etilo (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 44 %-74 %, 8 minutos) para dar 1-[3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 54, 24.70 mg, 44.1 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). LCMS: (ES^+) m/z = 560.3 ($\text{M}+\text{H}$).

(lvi) Compuesto 55:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (50 mg, 0.56 mmol, 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (22.37 mg, 0.56 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió Intermediario I-2(t) (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xx) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se añadió a cloruro de amonio acuoso (1 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se filtró para dar un sólido amarillo, que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 56 %-86 %, 10 minutos) para dar 1-[3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-etoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 55, 41.78 mg, 70.8 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.88 - 8.85 (m, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 9H). LCMS: (ES⁺) m/z = 590.3 (M+H).

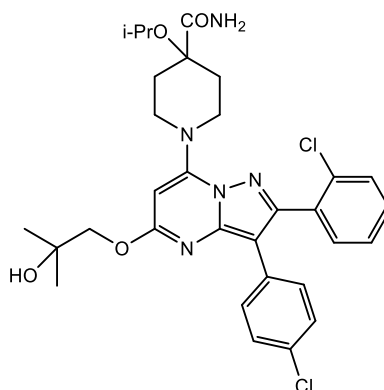
(lvii) Compuesto 56:



Una mezcla de Intermediario I-4(a) (50 mg, 103 µmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 5(i), ácido (6-metil-3-piridil)borónico (28 mg, 206 µmol, 2 eq.) 3-metilsalicilato de cobre(I) (66 mg, 309 µmol, 3.0 eq.), tetraquis(trifenilfosfino)paladio (6 mg, 5 µmol, 0.05 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 58 %-88 %, 8 minutos), HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 52 %-82 %, 10 minutos), cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo) y HPLC preparativa

(columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 53 %-83 %, 10 minutos) para dar [(2S)-1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-7-(6-metil-3-piridil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]metanol (Compuesto 56, 10.00 mg, 18.85 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 7H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.91 - 3.43 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.17 - 1.94 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.50 (m, 1H). LCMS: (ES⁺) m/z = 530.3 (M+H).

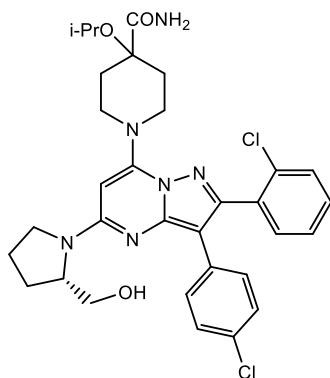
(lviii) Compuesto 57:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (68 mg, 0.75 mmol, 3.0 eq.) en tetrahidrofurano (1.5 ml) se añadió hidruro de sodio (30 mg, 0.75 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Después, se añadió Intermediario I-2(u) (140 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xxi) a la mezcla, que se agitó a 25 °C durante otros 50 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 62 %-92 %, 10 minutos). La fracción deseada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y el líquido se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-isopropoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 57, 58.79 mg, 0.09 mmol) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.46

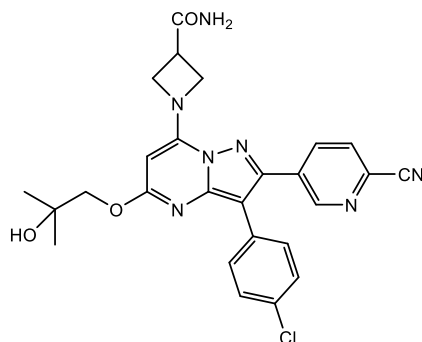
(t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 612.1 (M+H).

(lix) Compuesto 58:



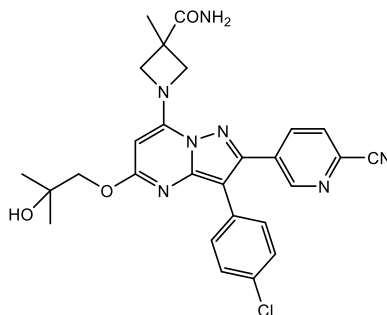
A una solución de Intermediario I-2(u) (250 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xxi) en N-metil-2-pirrolidona (2.5 ml) se añadió [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (226 mg, 2.24 mmol, 0.22 ml, 5.0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (509 mg, 3.94 mmol, 0.69 ml, 8.8 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 58 %-88 %, 8 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, y el líquido se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-isopropoxi-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 58, 213 mg, 0.34 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 4.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.19 (m, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 8H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 623.1 (M+H).

(lx) Compuesto 59:



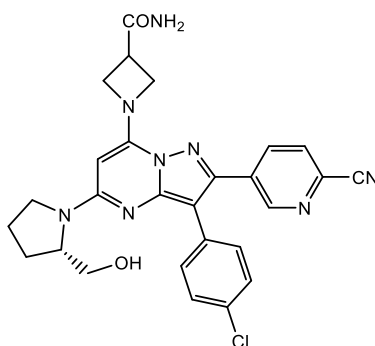
A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (35 mg, 0.39 mmol, 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (16 mg, 0.39 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió Intermediario I-2(v) (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xxii) a la mezcla y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 ml), y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 39 %-69 %, 10 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y la solución restante se liofilizó para dar 1-[3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi) pirazolo [1, 5-a]pirimidin-7-il]azetidina-3-carboxamida (Compuesto 59, 7.18 mg, 13.86 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.99 - 8.96 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 5.64 - 5.48 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 1.30 (s, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 518.2 (M+H).

(lxi) Compuesto 60:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (45 mg, 0.50 mmol, 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (20 mg, 0.50 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió Intermediario I-2(w) (80 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xxiii) a la mezcla, que después se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 ml), y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 48 %-78 %, 10 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. La mezcla acuosa se liofilizó para dar 1-[3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-3-metil-azetidina-3-carboxamida (Compuesto 60, 7.1 mg, 13.35 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 5.74 - 5.41 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.93 - 2.61 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.30 (s, 6H). LCMS: (ES⁺) m/z = 532.2 (M+H).

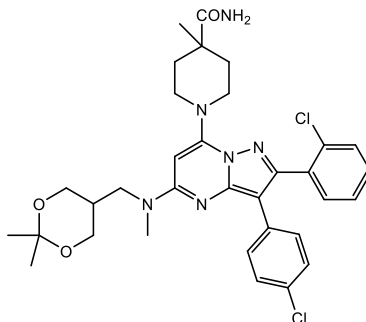
(lxii) Compuesto 61:



Una mezcla de Intermediario I-2(v) (60 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xxii), [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (40 mg, 0.39 mmol, 0.04 ml, 3.0 eq.) y N, N-diisopropiletilamina (67 mg, 0.52 mmol, 0.09 ml, 4.0 eq.) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (4 ml) y se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para dar un residuo. El residuo se

purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 23 % - 53 %, 10 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 1-[3-(4-clorofenil)-2-(6-ciano-3-piridil)-5-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]azetidina-3-carboxamida (Compuesto 61, 11.23 mg, 21.2 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.87 - 8.85 (m, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 4H). LCMS: (ES⁺) m/z = 529.3 (M+H).

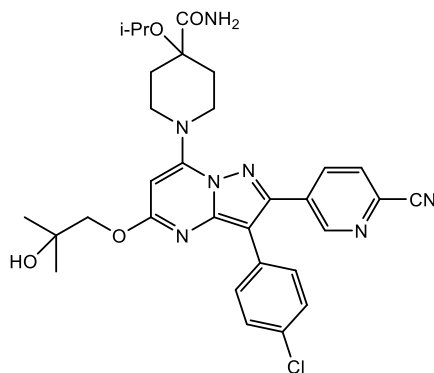
(lxiii) Compuesto 62:



Una mezcla de Intermediario I-2(c) (80 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(iii), 1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-N-metil-metanamina (74 mg, 0.47 mmol, 3.0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (177 mg, 1.37 mmol, 0.24 ml, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min). La fracción de corte se concentró a presión reducida, el producto crudo resultante se purificó por HPLC de

fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [gradiente de acetonitrilo en hidróxido de amonio acuoso]; 9 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 62, 32.72 mg, 51.3 µmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.71 - 5.28 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.26 - 2.08 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.49 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.33 (s, 3H). LCMS: (ES+) m/z = 637.2 (M+H).

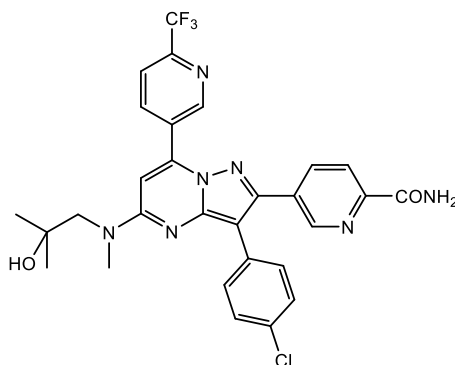
(lxiv) Compuesto 63:



A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (63.8 mg, 0.71 mmol, 3.0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro de sodio (28.3 mg, 0.71 mmol, 60 % de pureza, 3.0 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Después, se añadió Intermediario I-2(y) (130 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se añadió a cloruro de amonio acuoso (1 ml), después se diluyó con agua (10 ml), y se filtró para dar un sólido amarillo, que se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 56 %-86 %, 10 minutos) para dar 1-[9-(4-clorofenil)-8-(6-ciano-3-piridil)-2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)purin-6-il]-4-isopropoxi-piperidina-4-carboxamida (compuesto 63, 13.37 mg, 21.5 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.88 (s, 1H), 8.22 - 8.00 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.22 - 3.97 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m,

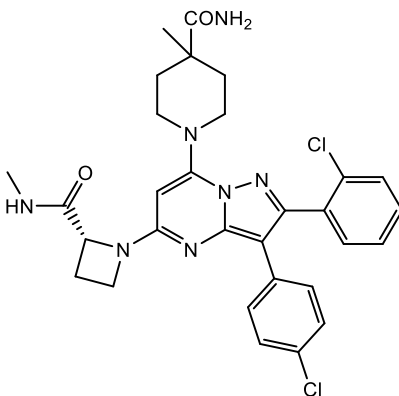
2H), 2.14 - 1.91 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). LCMS: (ES^+) $m/z = 604.3$ (M+H).

(lxv) Compuesto 64:



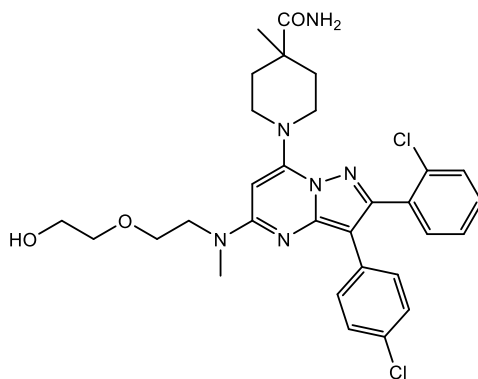
A una mezcla de Intermediario I-4(d) (60 mg, 125 μmol , 1.0 *eq.*) del Ejemplo 5(iv), ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (48 mg, 250 μmol , 2.0 *eq.*), 3-metilsalicilato de cobre(I) (81 mg, 0.38 mmol, 3.0 *eq.*) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (7 mg, 6.3 μmol , 0.05 *eq.*), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. Este residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 54 %-84 %, 10 minutos) y HPLC preparativa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: [agua(bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 51 %-81 %, 8 minutos) para dar 5-[3-(4-clorofenil)-5-[(2-hidroxi-2-metil-propil)-metil-amino]-7-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]piridina-2-carboxamida (Compuesto 64, 17.51 mg, 27.97 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.40$ (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.83 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.06 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.83 - 3.56 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.17 (s, 6H). LCMS: (ES^+) $m/z = 596.2$ (M+H).

(lxvi) Compuesto 65:



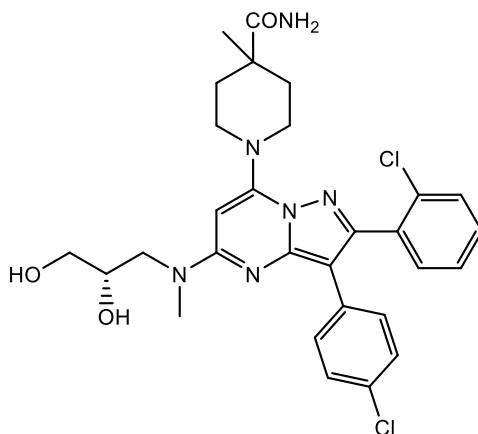
A una mezcla de Intermediario I-2(c) (80 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(iii) y (2R)-N-metilazetidina-2-carboxamida (106 mg, 0.47 mmol, 3.0 eq., sal de ácido trifluoroacético) del Ejemplo 1(xvi) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió t-butoxido de potasio (131 mg, 1.17 mmol, 7.5 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min) y HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 47 %-77 %, 10 minutos) para dar 1-[(2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[(2R)-2-(metilcarbamoyl)azetidin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 65, 9.38 mg, 15.83 µmol) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.32 - 8.17 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 5.81 - 5.51 (m, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 3.82 (m, 4H), 3.55 - 3.32 (m, 2H), 3.01 - 2.78 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS: (ES⁺) *m/z* = 592.3 (M+H).

(lxvii) Compuesto 66:



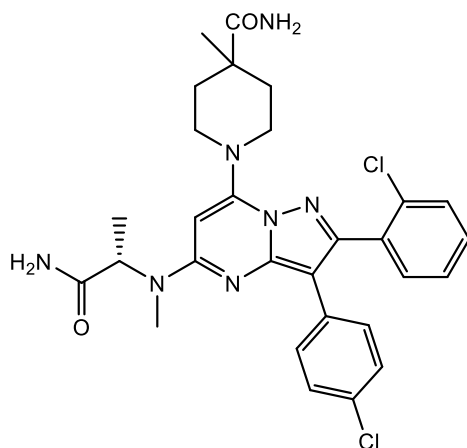
Una mezcla de Intermediario I-2(c) (80 mg, 0.16 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 3(iii), 2-[2-(metilamino)etoxi]etanol (56 mg, 0.47 mmol, 3.0 *eq.*) y N,N-diisopropiletilamina (177 mg, 1.37 mmol, 0.24 ml, 8.8 *eq.*) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 µm; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; B %: 51 %-81 %, 8 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[2-(2-hidroxietoxi)etil-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 66, 40.78 mg, 68.2 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.54 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 5.72 - 5.44 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.32 (s, 3H). LCMS: (ES+) m/z = 597.3 (M+H).

(lxviii) Compuesto 67:



A una mezcla de Intermediario I-2(c) (80 mg, 0.16 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 3(iii) y N,N-diisopropiletilamina (1.37 mmol, 0.24 ml, 8.8 *eq.*) en N-metilpirrolidona (1 ml) se añadió (2S)-3-(metilamino)propano-1,2-diol (49 mg, 0.47 mmol, 3.0 *eq.*), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Synergi C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 48 %-78 %, 7 minutos) para dar 1-[2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-5-[[2-(2S)-2,3-dihidroxipropil]-metil-amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 67, 75.52 mg, 0.13 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 - 7.43 (m, 6H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.82 (m, 1H), 5.91 - 5.72 (m, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 3.97 - 3.71 (m, 4H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 3.20 (s, 5H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 1.15 (s, 3H). LCMS: (ES⁺) m/z = 592.3 (M+H).

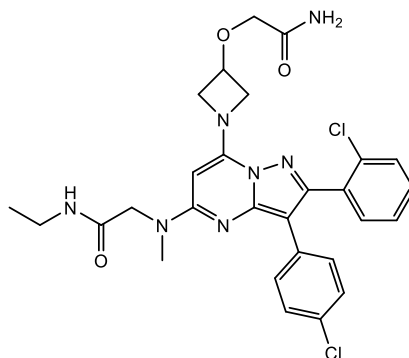
(Ixix) Compuesto 68:



A una mezcla de Intermediario I-2(c) (80 mg, 0.16 mmol, 1.0 *eq.*) del Ejemplo 3(iii) y N,N-diisopropiletilamina (1.37 mmol, 0.24 ml, 8.8 *eq.*) en N-metilpirrolidona (1 ml) se añadió (2S)-2-(metilamino)propanamida (129 mg, 0.93 mmol, 6.0 *eq.*, clorhidrato) del Ejemplo 1(xviii), y la mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 20 horas. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, con un eluyente de gradiente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 20 ml/min), HPLC preparativa (columna: Phenomenex™ Luna C18, 150 x 25 mm, 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B %: 47 %-77 %, 10 minutos) y cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano : metanol = 10 : 1) para dar 1-[5-

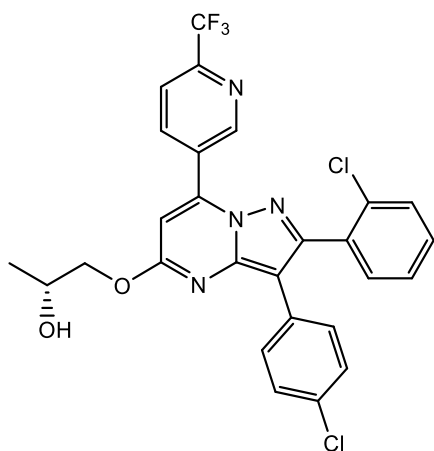
[[[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-metil-amino]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-4-metil-piperidina-4-carboxamida (Compuesto 68, 14.32 mg, 23.4 μ mol) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.75 - 5.57 (m, 2H), 5.56 - 5.47 (m, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.17 - 3.74 (m, 2H), 3.57 - 3.24 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.72 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 580.3 ($\text{M}+\text{H}$).

(lxx) Compuesto 69:

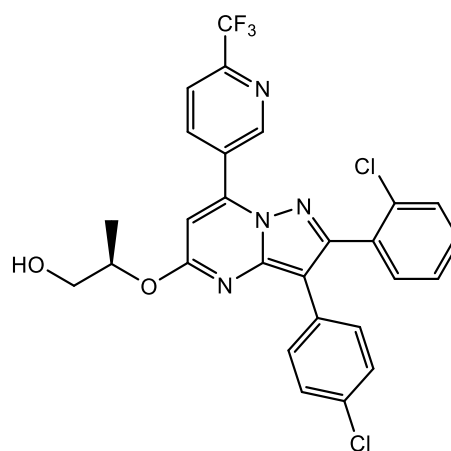


Una mezcla de Intermediario I-2(x) (90 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xxiv), N-etil-2-(metilamino)acetamida (82 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq., sal de clorhidrato) y N,N-diisopropiletilamina (204 mg, 1.58 mmol, 0.27 ml, 8.8 eq.) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El licor de filtro resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Waters™ Xbridge 150 x 25 mm, 5 μ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio)-acetonitrilo]; B %: 40 %-70 %, 9 minutos). La fracción recuperada se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó para dar 2-[[7-[3-(2-amino-2-oxo-etoxi)azetidín-1-il]-2-(2-clorofenil)-3-(4-clorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-metil-amino]-N-etil-acetamida (Compuesto 69, 22.79 mg, 39.13 μ mol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.47 - 7.32 (m, 6H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.72 - 6.34 (m, 2H), 5.63 - 5.47 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 5H), 0.98 - 0.88 (m, 3H). LCMS: (ES^+) m/z = 582.2 ($\text{M}+\text{H}$).

(lxxi) Compuestos 70(R) y 71(R):



Compuesto 70(R)



Compuesto 71(R)

A temperatura ambiente, se añadieron (R)-(-)-1,2-propanediol (152 mg, 146 μ l, 2.00 mmol, 1.3 eq.) y carbonato de cesio (1.5 g, 4.62 mmol, 3.0 eq.) a 4 ml de N,N-dimetilacetamida bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de Intermediario I-2(n) (800 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xiv) en N,N-dimetilacetamida (4.00 ml) a la mezcla de reacción, que se calentó a 45-50 °C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 17 horas bajo nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 20-30 °C. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (80 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (32 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (combinación de dos lotes) se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). La fracción recuperada se concentró a presión reducida y se purificó mediante separación por SFC quirál (columna: Daicel Chiralcel™ OD (250 mm x 30 mm, 10 μ m), metanol al 40 % en CO_2 supercrítico como fase móvil, a un régimen de flujo de 120 g/min y un tiempo del ciclo de 3.2 minutos) para proporcionar el residuo 1 (Rt: 3.81) y el residuo 2 (Rt: 5.31).

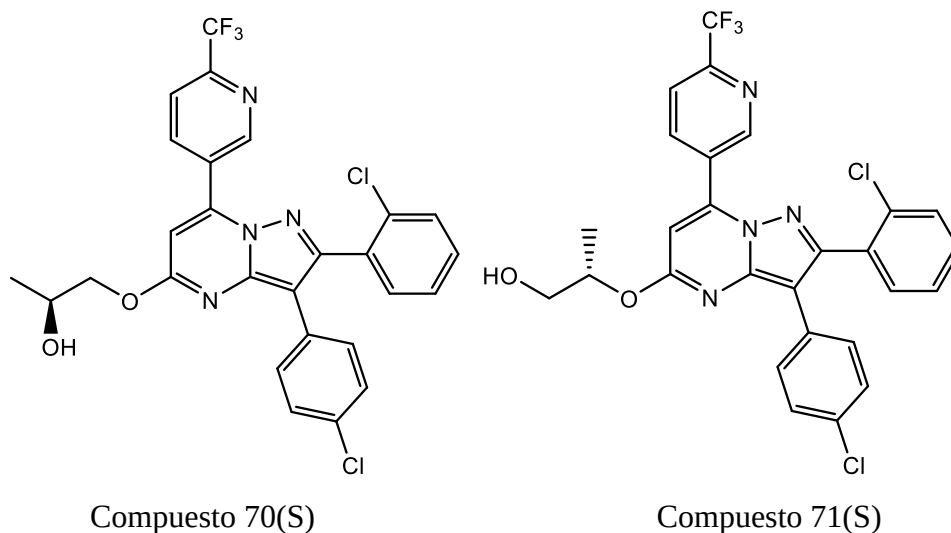
Se añadió agua (40 ml) a cada uno de los residuos 1 y 2 de la separación por SFC y las mezclas se agitaron a 90 °C durante 2 horas, respectivamente. Después, las mezclas se enfriaron hasta 25 °C, se filtraron y las tortas de filtro se secaron a presión reducida para proporcionar:

Compuesto 70(R) (359.95 mg, 641 μ mol) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.63 (m,

8H), 7.17 (s, 1H), 4.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00-4.18 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -66.736.

Compuesto 71(R) (191.13 mg, 339 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.62 (m, 8H), 7.11 (s, 1H), 5.27-5.44 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ -66.736.

(lxxii) Compuestos 70(S) y 71(S):



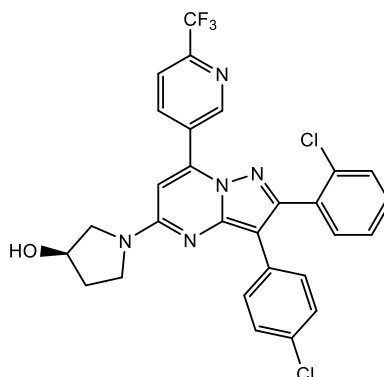
A temperatura ambiente, se disolvió (S)-(-)-1,2-propanodiol (152 mg, 146 μl , 2.00 mmol, 1.3 eq.) en 4 ml de N,N-dimetilacetamida bajo nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (1.5 g, 4.62 mmol, 3.0 eq.) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Una solución de Intermediario I-2(n) (800 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xiv) en N,N-dimetilacetamida (4.00 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, que se agitó a 20-30 $^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 45-50 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó bajo nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 20-30 $^{\circ}\text{C}$ y se filtró a presión reducida. El filtrado se vertió en agua (100 ml) y la suspensión se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). La fracción recuperada se concentró a presión reducida, se combinó con un segundo lote de la misma escala, y se purificó mediante separación por SFC quiral como en el Ejemplo 6 (lxxi) para proporcionar dos residuos.

Se añadió agua (30 ml) a cada uno de los dos residuos de la separación por SFC y las mezclas se agitaron a 85-90 °C durante 2 horas, respectivamente. Después, las mezclas se enfriaron hasta 20-30 °C, se filtraron y las tortas de filtro se secaron a presión reducida para proporcionar:

Compuesto 70(S) (288.77 mg, 518 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.61 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.00-4.20 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -66.736.

Compuesto 71(S) (29.32 mg, 49.5 µmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.61 (m, 8H), 7.12 (s, 1H), 5.32-5.44 (m, 1H), 4.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ -66.740.

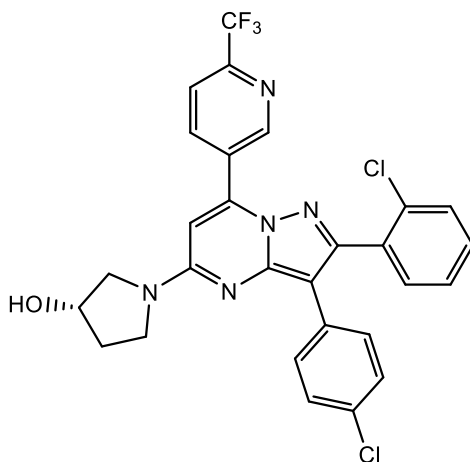
(lxxiii) Compuesto 72(R):



A temperatura ambiente, se disolvió Intermediario I-2(n) (765 mg, 1.47 mmol, 1.0 eq.) del Ejemplo 3(xiv) en N,N-dimetilacetamida (8.00 ml). Se añadieron (R)-3-hidroxipirrolidina (385 mg, 4.42 mmol, 367 µl, 3.00 eq.) y carbonato de cesio (528 mg, 1.62 mmol, 1.10 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 20-30 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a presión reducida y el filtrado se vertió en agua (150 ml) y la suspensión se filtró a presión reducida. La torta de filtro se disolvió en diclorometano (25 ml), y la mezcla se lavó con agua (50 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró tres veces con isopropanol (5 ml) durante 30 minutos cada uno y se filtró cada vez. A la torta de filtro de la última etapa de filtración se añadió agua (16 ml) y la mezcla se agitó a 85-90 °C durante 5 horas bajo nitrógeno. Después la suspensión se enfrió hasta 20-30 °C, se filtró y la torta de filtro se secó a presión

reducida para proporcionar un compuesto 72(R) (545.2 mg, 915 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.60 (m, 6H), 7.27-7.36 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.00-5.24 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.49-3.83 (m, 4H), 1.89-2.19 (m, 2H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ -66.680.

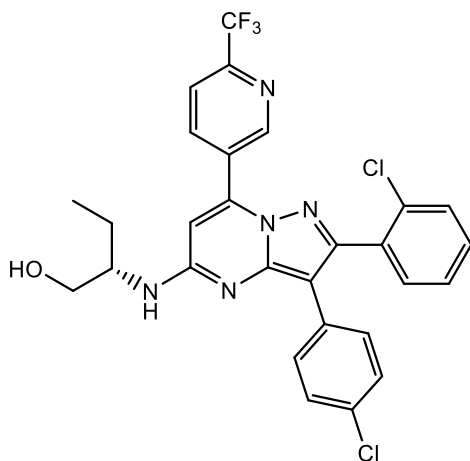
(lxxiv) Compuesto 72(S):



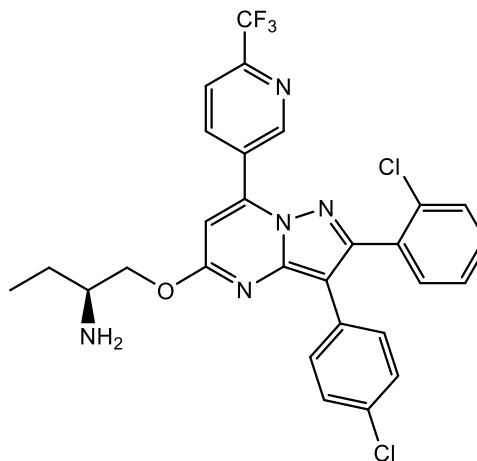
A temperatura ambiente, se disolvió Intermediario I-2(n) (600 mg, 1.15 mmol, 1.00 eq.) del Ejemplo 3(xiv) en N,N-dimetilacetamida (6.00 ml). Se añadieron (S)-3-hidroxipirrolidina (302 mg, 3.47 mmol, 280 μl , 3.00 eq.) y carbonato de cesio (414 mg, 1.27 mmol, 1.10 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 20-25 $^{\circ}\text{C}$ bajo nitrógeno. Se añadió agua (90 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (20 ml). La torta de filtro se disolvió en diclorometano (80 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). La fracción recuperada se concentró al vacío. Al residuo obtenido se añadió 5 ml de una mezcla de hexano/metil terc-butil éter (10/1) y se agitó a 20-25 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida. A la torta de filtro se añadió agua (40 ml) y la mezcla se agitó a 90 $^{\circ}\text{C}$ durante 5 horas. Después la suspensión se enfrió hasta 25 $^{\circ}\text{C}$ y se filtró. Después de varios ciclos de adición de agua y/o acetonitrilo, calentamiento a 90 $^{\circ}\text{C}$, enfriamiento y filtración, la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto 72(S) (363.04 mg, 622 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.62 (m, 8H), 6.92 (s, 1H),

5.00-5.24 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.45-3.88 (m, 4H), 1.89-2.22 (m, 2H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ -66.682.

(lxxv) Compuestos 73 y 75:



Compuesto 73



Compuesto 75

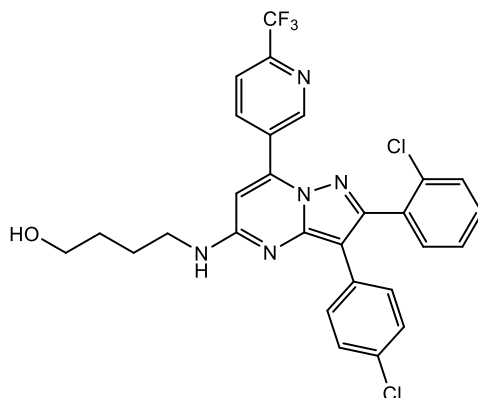
Se cargó N,N-dimetilacetamida (5.00 ml) en un matraz a 25-35 °C bajo nitrógeno. Se añadió Intermediario I-2(n) (500 mg, 0.96 mmol, 1.00 eq.) del Ejemplo 3(xiv) al solvente, seguido de (S)-(+)-2-amino-1-butanol (258 mg, 2.89 mmol, 275 μl , 3.01 eq.) y carbonato de cesio (345 mg, 1.06 mmol, 1.10 eq.). Después la mezcla se agitó a 25-35 °C durante 22 horas bajo nitrógeno. La monitorización mostró una reacción incompleta. La mezcla de reacción se calentó hasta 50-60 °C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas bajo nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 20-30 °C y se filtró a presión reducida. El filtrado se purificó, y los dos compuestos se separaron, por cromatografía de fase inversa (TFA al 0.1 %). El eluyente recogido de las dos fracciones se ajustó a pH = 7 con bicarbonato de sodio saturado acuoso y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el ACN. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 ml x 3), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Después el residuo se trituró con etanol (3 ml) a 20-30 °C durante 12 horas o con etanol/éter de petróleo (1/50, 2 ml) a 20-30 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar:

Compuesto 73 (137 mg, 237 μmol) como un sólido amarillo (de un lote de 500 mg). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.59 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H),

4.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.45-3.68 (m, 2H), 1.64-1.83 (m, 1H), 1.51-1.66 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ -66.667.

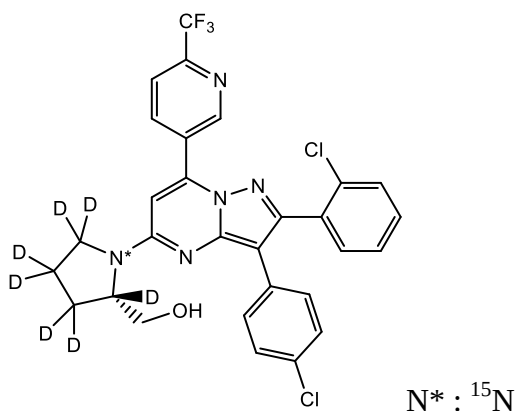
Compuesto 75 (75 mg, 131 μmol) como un sólido amarillo (de un lote de 300 mg). ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.61 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 4.37 (dd, $J = 5.6, 10.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 6.4, 10.4$ Hz, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 3H), 1.28-1.43 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ -66.728.

(lxxvi) Compuesto 74:

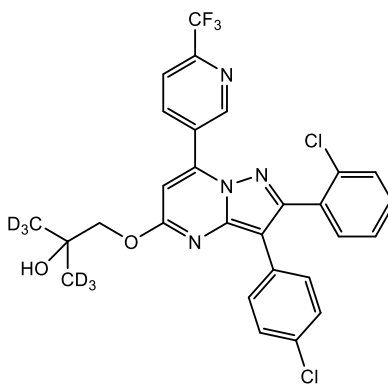


Se cargó N,N-dimetilacetamida (4.00 ml) en un matraz a 20-30 °C bajo nitrógeno. Se añadió Intermediario I-2(n) (400 mg, 769 μmol , 1.00 eq.) del Ejemplo 3(xiv) al solvente, seguido de 4-amino-1-butanol (206 mg, 2.31 mmol, 215 μl , 3.00 eq.) y carbonato de cesio (275 mg, 844 μmol , 1.10 eq.) y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 4 horas bajo nitrógeno. Después la reacción se filtró a presión reducida y el filtrado se ajustó a pH = 7 con ácido trifluoroacético. El filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa (TFA al 0.1 %). El eluyente recogido se ajustó a pH = 7 con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (30 ml x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con etanol (3 ml) a 20-30 °C durante 1 hora. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el Compuesto 74 (216 mg, 376 μmol , 99.6 % de pureza) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.64 (m, 6H),

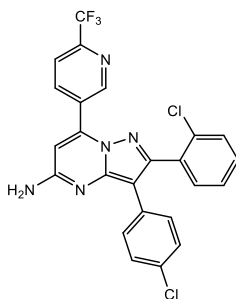
(lxxvii) Compuesto 76:



(lxxviii) Compuesto 77:



A temperatura ambiente, a una solución de 1,1-(d₆)dimetil-1,2-dihidroxietano (100 mg, 1.04 mmol) preparado en el Ejemplo 1(xxi) en tetrahidrofurano se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1.0 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió Intermediario I-2(n) (260 mg, 0.5 mmol) del Ejemplo 3(xiv). La reacción se agitó a 75 °C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo cinco veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Después el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 10 % a 30 % de acetato de etilo en 40 % de hexano/diclorometano. El producto deseado se recogió y se concentró a presión reducida, y se secó al alto vacío para proporcionar el Compuesto 77 (132 mg). El análisis del espectro de ¹H NMR fue consistente con el del Compuesto 45 mientras que la desaparición de las señales para los protones convertidos en átomos de deuterio confirmó aún más la estructura. (lxxix) Compuesto 78:



Etapla 1: A una solución de 4-metoxibencilamina (158 mg, 1.15 mmol, 149 µl, 1.20 eq.) en N,N-dimetilacetamida (2.5 ml) se añadió carbonato de cesio (626 mg, 1.92 mmol, 2.00 eq.) a 20-30 °C y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 30 minutos bajo nitrógeno. Una solución de Intermediario I-2(n) (500 mg, 958 µmol, 1.00 eq.) del Ejemplo 3(xiv) en N,N-dimetilacetamida (2.5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla, que después se agitó durante 4 horas bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) y dicloroetano (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de fase inversa (TFA al 0.1 %). El eluyente se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio saturado y se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Se añadió diclorometano (50 ml) a la mezcla y se extrajo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄. El filtrado se concentró a

presión reducida para obtener un compuesto protegido con PMB (500 mg, 805 μ mol) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.63 (m, 10H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ -66.682.

Etapas 2: Se mezclaron ácido trifluoroacético (1.5 ml) y anisol (348 mg, 3.22 mmol, 349 μ l, 4.00 eq.) en un matraz. El compuesto protegido con PMB (0.50 g, 805.87 μ mol, 1.00 eq.) se añadió y la mezcla se calentó hasta 50 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 $^{\circ}\text{C}$ y se añadieron bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (TFA al 0.1 %). El eluyente se ajustó a pH = 8 con bicarbonato de sodio saturado y se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Después se añadió diclorometano (50 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se combinó con el producto (46 mg) de un lote diferente, se añadió acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 20-30 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo (3 ml). Se añadió agua desionizada (10 ml) a la torta de filtro y se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 $^{\circ}\text{C}$ y se filtró, y la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el Compuesto 78 (58 mg, 112 μ mol) como un sólido amarillo. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.59 (m, 10H), 6.62 (s, 1H). ^{19}F NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ -66.674.

Ejemplo 7 – Propiedades biológicas

a) Diseño del ensayo

Día 1:

Mediante el uso del agente de transfección polietilenimina (PEI), se transfectaron células HEK293 en suspensión con el receptor CB1 o CB1b humano y uno de los siguientes ensayos bioSensAll[®]: GAPL-Gi2, o biosensor de translocación de membrana plasmática (PM) de β -arrestina (+GRK2). Las células se sembraron directamente en placas de 96 pocillos inmediatamente después de la transfección.

Día 4 (~ 65 horas después de la transfección):

Las células se incubaron con coelenterazina (sustrato de luciferasa) y diferentes compuestos de prueba antes de la medición de las señales BRET.

b) Descripción de la plataforma BioSensAll[®].

En este proyecto se utilizan i) biosensores de membrana plasmática $G\alpha$ (GAPL) y ii) biosensor de translocación de membrana plasmática de β -arrestina.

i) Los sensores GAPL se usan para monitorear la activación de proteínas G heterotriméricas en la membrana plasmática tras la estimulación del receptor. Específicamente, estos sensores BRET multimoleculares detectan el reclutamiento de proteínas en la membrana plasmática que interactúan con las subunidades $G\alpha$ activas de manera selectiva para la familia de proteínas G. La activación de la proteína G después de la estimulación del receptor generalmente conduce a un aumento de la señal BRET.

ii) Los biosensores multimoleculares de reclutamiento de membrana de β -arrestina permiten el monitoreo espacio-temporal en tiempo real de β -arrestina 1 y β -arrestina 2 después de la activación de GPCR. Específicamente, estos sensores de β -arrestina se diseñaron para detectar el reclutamiento de proteínas en la membrana plasmática (β -arrestina PM) con localización en el compartimento, lo que da como resultado un aumento de la señal BRET.

c) Condiciones de cultivo celular

Las células HEK293 se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Wisent; núm. de cat. 319-030-CL: sin piruvato de sodio, con 4.5 g/l de glucosa, sin L-glutamina) suplementado con penicilina-estreptomicina al 1 % (Wisent; núm. de cat. 450-201-EL) y 2 o 10 % de suero bovino fetal (Wisent núm. de cat. 090150).

d) Transfección y sembrado celular

Se cotransfectaron células HEK293 con hCB1 o hCB1b y uno de los ensayos bioSensAll[®] enumerados anteriormente. Para cada condición de transfección:

- la cantidad total de ADN transfectado se mantuvo constante en 1 μ g por ml de cultivo celular a transfectar; siempre que fue necesario, se utilizó ADN de esperma de salmón (Invitrogen, núm. de cat. 15632011) como ADN "portador" para complementar el ADN plasmídico (es decir, biosensor y receptor);

- la relación de PEI (polietilenimina lineal de 25 kDa, PoliScience, núm. de cat. 23966) a ADN (ug:ug) se fijó en 3:1.

Las transfecciones se llevaron a cabo de la siguiente manera:

- Primero se diluyeron el ADN y la PEI por separado en NaCl 150 mM. El volumen del diluyente en cada tubo corresponde al 5 % del volumen del cultivo celular a transfectar.
- Una vez que se diluyeron el ADN y la PEI, se añadió la solución que contenía PEI a la solución de ADN y la mezcla de ADN/PEI se agitó con vórtice inmediatamente durante 5 segundos.
- La mezcla de ADN/PEI se incubó durante al menos 20 minutos a temperatura ambiente para permitir la formación de complejos de ADN/PEI.
- Durante la incubación, las células HEK293 se separaron, se contaron y se resuspendieron en medio de cultivo (composición especificada anteriormente).
- Al final del período de incubación, la mezcla de ADN/PEI se añadió a las células.
- Las células finalmente se distribuyeron en placas de 96 pocillos (microplacas opacas blancas de 96 pocillos, Greiner, núm. de catálogo 655083 o CulturPlate-96, microplacas opacas blancas de 96 pocillos, PerkinElmer, núm. de catálogo 6005688) a una densidad de 30,000 células por pocillo.

e) Ensayo BRET

Aproximadamente 48 horas después de la transfección:

- Mediante el uso del lavador de placas 450-Select TS Biotek, se aspiró el medio de cultivo y se reemplazó con 100 µl de tampón de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) (Wisent, núm. de cat. 319-067CL: sin fenol rojo; con bicarbonato de sodio, con calcio y magnesio, con HEPES) por pocillo. Este proceso se realizó un total de dos veces (es decir, 2 lavados).
- Después de la etapa de lavado, se usó el dispensador digital HP D300 (Tecan) para inyectar dosis crecientes (12) de compuestos de prueba (en intervalo entre 0 y 600 nM) en los pocillos. De tres a cinco minutos más tarde, se añadió una EC75 de CP-55.940 (0.1 nM para el ensayo de GAPL-Gi2; 100 nM para el biosensor de translocación de PM de β -arrestina (+GRK2)) a las columnas 2-12 de cada placa de 96 pocillos. Los ocho pocillos de la columna 1 de cada placa se reservaron sistemáticamente para los controles (es decir, 3

pocillos no tratados, 2 pocillos inyectados con una EC75 de CP-55.940 y 3 pocillos inyectados con una EC100 de CP-55.940).

- Después las placas se incubaron durante la noche (16-18 horas) a 37 °C y 5 % de CO₂ en una atmósfera humidificada.
- Al día siguiente, se realizaron experimentos BRET de acuerdo con el siguiente protocolo:
- Se añadieron 10 µl de e-coelenterazina Prolume Purple (Metoxi e-CTZ) 20 µM (Nanolight, núm. cat. 369) a cada pocillo para obtener una concentración final de 2 µM.
- Las placas se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente en un agitador orbital.
- Después se registraron las lecturas de BRET con un tiempo de integración de 0.4 segundos en un lector de placas Synergy NEO (BioTek Instruments, Inc., EE. UU.; filtros: 400 nm/70 nm, 515 nm/20 nm).

f) Cálculos

Las señales BRET se determinaron mediante el cálculo de la relación entre la luz emitida por el aceptor GFP (515 nm) y la luz emitida por el donante luciferasa (400 nm). Todas las proporciones de BRET se estandarizaron mediante el uso de la ecuación más abajo con valores de BRET preestablecidos para los controles positivos y negativos. La relación BRET estandarizada se conoce como BRET universal (uBRET).

$$uBRET = ((\text{relación BRET} - A)/(B-A)) * 10,000$$

Donde:

A = relación BRET obtenida de la transfección del control negativo

B = relación BRET obtenida de la transfección del control positivo

Las curvas dosis-respuesta resultantes se ajustaron mediante el uso del modelo de regresión logística no lineal de cuatro parámetros en GraphPad Prism 9.

Los resultados del ensayo in vitro para los Compuestos 1 a 72 como se prepararon en el Ejemplo 6 se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 – Resultados de los ensayos in vitro

Compuesto	CB ₁ wt Gi2 IC ₅₀ (nM)	CB ₁ wt βarr2 IC ₅₀ (nM)
1	1.2	4.31
2	1.28	5.27

3	1.77	9.94
4	4.04	10.6
5	3.69	8.6
6	14.1	146
7	1.55	3.31
8	1.80	4.41
9	0.351	1.84
10	0.255	1.74
11	0.481	1.33
12	1.69	16.8
13	1.26	3.51
14	2.52	9.25
15	3.97	9.55
16	5.91	13.3
17(S)	9.09	40.4
17(R)	17.1	49.8
18	56.2	109
19	1,480	>10,000
20	5.53	22.8
21	1.28	4.6
22	0.99	9.15
23	25.5	101
24	14.6	94.6
25	6.47	17.5
26	5.03	30.5
27	1.28	4.69
28	18.9	93.9
29	34.8	114
30	679	198
31	114	418
32	584	>10,000
33	>10,000	116
34	>10,000	155
35	158	>10,000
36	150	325
37	5.91	35.3
38	2.48	10.9
39	34.4	107
40	17.3	112
41	93	161
42	1.67	4.73
43	0.97	2.75
44	3.9	14.3
45	3.97	8.61
46	3.79	29.9

47	33.7	131
48	3.89	19.4
49	9.13	25.4
50	2.21	4.79
51	0.95	1.73
52	1.47	2.56
53	1.07	1.24
54	1.02	2.43
55	1.25	3.22
56	2.69	5.80
57	1.04	2.86
58	0.99	2.20
59	6.21	21.8
60	1.52	5.02
61	1.39	3.65
62	7,610	> 30,000
63	0.90	1.62
64	1.25	2.95
65	13.3	20.6
66	7.30	47.3
67	1.96	14.5
68	3.01	14.5
69	3,910	> 30,000
70(R)	1.11	2.78
70(S)	1.71	8.27
71(R)	3.08	12.3
71(S)	1.37	4.07
72(R)	1.33	3.33
72(S)	1.64	5.25

Se podrían realizar numerosas modificaciones a cualquiera de las modalidades descritas anteriormente sin apartarse del alcance de la presente invención. Todas las referencias, patentes o documentos de literatura científica a los que se hace referencia en la presente descripción se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos.