

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 486**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2013 PCT/US2013/028846**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO2013134113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2013 E 13710240 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2822949**

54 Título: **Pirimidinas fusionadas como inhibidores de la replicación del virus de inmunodeficiencia**

30 Prioridad:

**05.03.2012 US 201261606626 P**  
**01.03.2013 US 201313782198**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.03.2017**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road**  
**Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**PENDRI, ANNAPURNA;**  
**LANGLEY, DAVID R.;**  
**GERRITZ, SAMUEL;**  
**LI, GUO;**  
**ZHAI, WEIXU;**  
**D'ANDREA, STANLEY;**  
**PATEL, MANOJ;**  
**NAIDU, B. NARASIMHULU;**  
**PEESE, KEVIN y**  
**WANG, ZHONGYU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 606 486 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Pirimidinas fusionadas como inhibidores de la replicación del virus de inmunodeficiencia

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S de Número de Serie 61/606.626 presentada el 5 de marzo de 2012.

**Antecedentes de la Invención**

La descripción generalmente se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Esta descripción proporciona inhibidores novedosos del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH.

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad mortal caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad de combatir infecciones oportunistas que constituyen una amenaza para la vida. Estadísticas recientes indican que hasta 33 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (ONUSIDA: "Informe sobre la epidemia mundial del VIH/SIDA", diciembre de 1998). Además del gran número de individuos ya infectados, el virus continúa propagándose. Estimaciones desde 1998 señalan cerca de 6 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

Actualmente hay un número de fármacos antivíricos disponibles para combatir la infección. Estos fármacos se pueden dividir en clases basadas en la proteína vírica a la que se dirigen o a su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, aprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil proteasa expresada por el VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitabina, tenofovir y abacavir son inhibidores de la transcriptasa inversa nucleos(t)idos que se comportan como miméticos de sustrato para parar la síntesis del ADNc vírico. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis del ADNc vírico por un mecanismo no competitivo (o incompetivo). Enfuvirtida y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula hospedante. También se ha aprobado un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), para usarse en el tratamiento de pacientes con experiencia, y está claro que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores del VIH de diferentes clases.

Usados solos, estos fármacos son eficaces en la reducción de la replicación vírica: sin embargo, el efecto es solamente temporal ya que el virus fácilmente desarrolla resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Sin embargo, la terapia de combinación ha demostrado ser muy eficaz en tanto la reducción del virus como en la supresión de la aparición de resistencia en un número de pacientes. En los EEUU, donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido radicalmente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G.A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860).

Desafortunadamente, no todos los pacientes responden al tratamiento y un gran número fracasan en esta terapia. De hecho, estudios iniciales sugieren que aproximadamente el 30 a 50 % de los pacientes al final fracasan en al menos un fármaco en la combinación supresora. El fracaso del tratamiento en la mayoría de los casos está causado por la aparición de la resistencia vírica. La resistencia vírica poco a poco está causada por la tasa de replicación del VIH-1 durante el trascurso de la infección combinada con la relativamente alta tasa de mutación vírica asociada con la polimerasa vírica y la falta de adhesión de los individuos infectados por VIH a la toma de sus medicaciones prescritas. Claramente, hay una necesidad de nuevos agentes antivíricos, preferentemente con actividad frente a virus ya resistentes a fármacos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen la seguridad mejorada y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los fármacos actualmente aprobados.

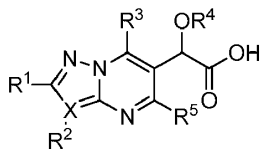
Se han descrito compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véase los documentos WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, y WO2009062308. Además, los documentos WO 2012/033735 A1 y WO 2011/0767765 A1 describen compuestos que inhiben la replicación del VIH.

La invención proporciona ventajas tecnológicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son útiles en el tratamiento del VIH. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad de diana, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

**Descripción de la invención**

La invención abarca compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la inhibición de la integrasa del VIH y en el tratamiento de los infectados con VIH o SIDA.

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



I

donde:

X es C o N;

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;

con la condición de que cuando X es C R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno o R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> sea hidrógeno, y cuando X es N R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno;

R<sup>3</sup> es N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);

10 R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

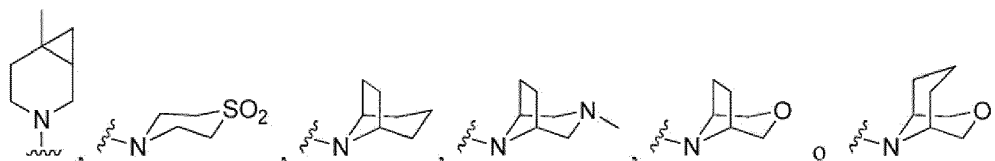
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino, o homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;

o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolino, isoindolino, tetrahydroisoquinolino, o decahydroisoquinolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;

20 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.2.0.], [4.3.0.], [4.4.0.], [4.5.0.], [4.6.0.], [5.2.0.], [5.3.0.], [5.4.0.], [5.5.0.], [5.6.0.], [6.2.0.], [6.3.0.], [6.4.0.], [6.5.0.], [6.6.0.] espirocíclica;

o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es



y

25 Ar<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Haloalquilo, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, bencilo, fenoxi, y benciloxi en la que dicho fenilo, bencilo, fenoxi, y benciloxi está sustituido con 0-3 sustituyentes halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

o Ar<sup>1</sup> es tetralinilo, ((metil)indazolil)fenilo, o (benciloxi)fenilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde:

X es C o N;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;

con la condición de que cuando X es C R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno o R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> sea hidrógeno, y cuando X es N R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno;

R<sup>3</sup> es N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)

R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, o homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;

o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o decahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;

15 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.2.0.], [4.3.0.], [4.4.0.], [4.5.0.], [4.6.0.], [5.2.0.], [5.3.0.], [5.4.0.], [5.5.0.], [5.6.0.], [6.2.0.], [6.3.0.], [6.4.0.], [6.5.0.], [6.6.0.] espirocíclica; y

Ar<sup>1</sup> es fenilo o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, y halocicloalquilo;

o Ar<sup>1</sup> es tetralinilo o (benciloxi)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde:

X es C o N;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;

25 con la condición de que cuando X es C R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno o R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> sea hidrógeno, y cuando X es N R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno;

R<sup>3</sup> es N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, o homopiperazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;

o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o decahidroisoquinolinilo;

o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.4.0.], [5.2.0.], o [5.4.0.] espirocíclica; y

35 Ar<sup>1</sup> es fenilo o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, y halocicloalquilo;

o Ar<sup>1</sup> es tetralinilo o (benciloxi)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde X es C y R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno o R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> es hidrógeno.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde X es C, R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde X es C, y R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde X es N, R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R<sup>4</sup> es t-butilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R<sup>5</sup> es metilo.

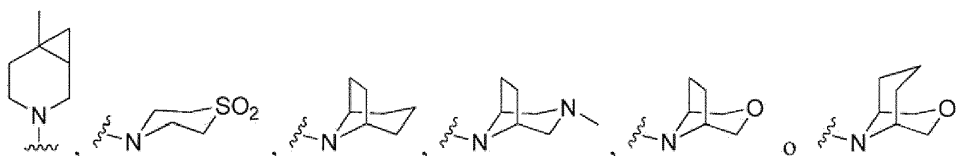
5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, o homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxi, o carboxamido.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, o homopiperazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxi, o carboxamido.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o decahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxi, o carboxamido.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.2.0.], [4.3.0.], [4.4.0.], [4.5.0.], [4.6.0.], [5.2.0.], [5.3.0.], [5.4.0.], [5.5.0.], [5.6.0.], [6.2.0.], [6.3.0.], [6.4.0.], [6.5.0.], [6.6.0.] espirocíclica.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es



20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, bencilo, fenoxi, y benciloxi, en la que dicho fenilo, bencilo, fenoxi, y benciloxi está sustituido con 0-3 sustituyentes halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar<sup>1</sup> es fenilo o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> y halocicloalquilo.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar<sup>1</sup> es tetralinilo, ((metil)indazolil)fenilo, o (benciloxi)fenilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar<sup>1</sup> es tetralinilo o (benciloxi)fenilo.

30 Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente de variable, incluyendo X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y Ar<sup>1</sup>, puede usarse independientemente con el caso de cualquier otro aspecto de un sustituyente de variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de diferentes aspectos.

35 A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Alquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquino" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" se refiere a un sistema anular monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción hidrocarburo. Los términos entre paréntesis y múltiples paréntesis pretenden aclarar las relaciones de unión a los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) se refiere a un sustituyente alquilo sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

40 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y como tal, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden hacerse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acitrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzetina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

45

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Se conocen en la técnica procedimientos para fabricar y separar estereoisómeros. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

5 La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos de la invención marcados con isótopos pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado por el contrario. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar de forma favorable las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

15 Métodos biológicos

*Inhibición de la replicación del VIH.* Se construyó un virus NL-RLuc recombinante en el cual una sección del gen nef de NL4-3 estaba sustituida con el gen de la Luciferasa de *Renilla*. El virus NL-RLuc se preparó por transfección conjunta de dos plásmidos, pNLRLuc y pVSVenv. El pNLRLuc contiene el ADN de NL-RLuc clonado en pUC18 en el sitio *PvuII*, mientras que el pVSVenv contiene el gen para la proteína G de VSV ligado a un promotor LTR. Las transfecciones se realizaron en una relación 1:3 de pNLRLuc y pVSVenv en células 293T usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) según el fabricante, y el pseudotipo de virus generado se sometió a titulación en células MT-2. Para análisis de susceptibilidad, el virus sometido a titulación se usó para infectar células MT-2 en presencia del compuesto, y después de 5 días de incubación las células se procesaron y se cuantificó el crecimiento vírico mediante la cantidad de luciferasa expresada. Esto proporciona un método sencillo y fácil para cuantificar el alcance del crecimiento vírico y, por consiguiente, la actividad antivírica de los compuestos de ensayo. La luciferasa se cuantificó usando el kit de Doble Luciferasa de Promega (Madison, WI).

La sensibilidad de los virus a compuestos se determinó mediante la incubación en presencia de diluciones en serie del compuesto. Se calculó la concentración efectiva al 50% (EC<sub>50</sub>) usando la forma exponencial de la ecuación del efecto medio en la que  $(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/conc. \text{ fármaco})^m]$  (Jonhson VA, Byington RT. "Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research". Ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). La actividad antivírica de los compuestos se evaluó bajo tres condiciones de suero, FBS al 10 %, 15 mg/ml de albúmina de suero humano/FBS al 10 % o suero humano al 40 %/FBS al 5%, y los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de EC<sub>50</sub>. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La actividad igual a A se refiere a un compuesto que tiene una EC<sub>50</sub> ≤ 100 nM, mientras que B y C indican compuestos que tienen una EC<sub>50</sub> entre 100 nM y 1 uM (B) o >1 uM (C).

Tabla 1.

Ejemplo	Actividad	EC <sub>50</sub> μM
1	B	0,55
2	C	5
3	C	
4	C	
5	C	
6	C	
7	C	5,2
8	B	0,72
9	C	
10	C	
11	C	
12	C	

ES 2 606 486 T3

(continuación)

Ejemplo	Actividad	EC <sub>50</sub> μM
13	C	
14	B	
15	C	
16	B	0,77
17	C	
18	C	
19	B	
20	B	
21	C	
22	C	
23	C	
24	C	
25	C	
26	B	0,3
27	C	
28	B	
29	B	
30	B	
31	A	
32	A	0,06
33	B	
34	B	
35	B	0,13
36	B	
37	B	0,24
38	C	
39	B	
40	C	
41	A	
42	A	0,05
43	B	0,78
44	B	
45	C	3,14

(continuación)

Ejemplo	Actividad	EC <sub>50</sub> μM
46	B	
47	B	
48	C	
49	B	
50	C	3,23
51	B	
52	A	0,05
53	B	
54	B	
55	B	
56	B	
57	A	
58	A	
59	A	0,015
60	A	
61	B	
62	B	0,42
63	B	
64	B	
65	B	
66	B	
67	B	
68	B	
69	B	0,19
70	B	

Composición farmacéutica y métodos de uso

5 Los compuestos de esta invención inhiben la replicación del VIH. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la infección por VIH en una paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del



- 5 mismo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido.
- 10 Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido se selecciona entre el grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido.
- 15 Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido se selecciona entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de proteasa del VIH.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de fusión del VIH.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de fusión es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de unión del VIH.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de CCR5.
- 25 Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de CCR5 se selecciona entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427.827, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de la gemación o maduración del VIH.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.
- 35 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido.
- Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido se selecciona entre el grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido.
- Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido se selecciona entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

5 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de fusión del VIH.

Otro aspecto de la invención es el método de composición en el que el inhibidor de fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de unión del VIH.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de CCR5 se selecciona entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427.827, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un método en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

15 Otro aspecto de la invención es un método en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la gemación o maduración del VIH.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la gemación o maduración es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

25 "Combinación", "coadministración", "concurrente" y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I con al menos un agente anti-VIH significa que los componentes son parte de una terapia antirretroviral de combinación o terapia antirretroviral altamente activa (TARA) tal como lo entienden los profesionales en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de agente requerido para proporcionar un beneficio significativo al paciente tal como lo entienden los profesionales en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga vírica, restitución y conservación de la función inmunológica, calidad de vida mejorada, y reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH.

30 "Paciente" significa una persona infectada con el virus del VIH y adecuada para la terapia tal como lo entienden los profesionales en el campo del SIDA y la infección por VIH.

"Tratamiento", "terapia", "régimen", "infección por VIH", "CRS", "SIDA" y términos relacionados se usan tal como lo entienden los profesionales en el campo del SIDA y la infección por VIH.

35 Los compuestos de esta invención generalmente se dan como composiciones farmacéuticas comprendidas de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación comunes, y generalmente se usan para las composiciones excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectantes) y vehiculizantes (tales como agua y alcoholes). Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17<sup>a</sup> Edición, Marck Publishing Company, Easton, PA (1985).

45 Las composiciones sólidas normalmente están formuladas en unidades de dosis y se prefieren las composiciones que proporcionan desde aproximadamente 1 a 1.000 mg del ingrediente activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unidad similar al de los agentes de esa clase clínicamente usada. Por lo general, este es 0,25 a 1.000 mg/unidad.

50

Las composiciones líquidas normalmente están en intervalos unidad de dosis. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosis unitaria de 1 a 100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unidad similar al de los agentes de esa clase clínicamente usada. Por lo general, este es de 1 a 100 mg/ml.

- 5 La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren los métodos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antirretrovirales clínicamente usados. Por lo general, la dosis diaria será de 1 a 100 mg/kg de peso corporal diariamente. Generalmente, se requiere más compuesto de forma oral y menos de forma parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico se determinará por un médico usando el buen criterio médico.
- 10 La invención también abarca los métodos en los que el compuesto se da en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar junto con, pero separadamente de, otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de fusión celular del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la gemación y maduración, inmunomoduladores, y antiinfecciosos. En estos métodos de combinación, el compuesto de Fórmula I generalmente se dará en una dosis diaria de 1 a 100 mg/kg de peso corporal diariamente junto con otros agentes. Los otros agentes generalmente se darán en cantidades terapéuticamente usadas. Sin embargo, el régimen de dosificación específico se determinará por un médico usando el buen criterio médico.
- 20 Procedimientos sintéticos

Los compuestos de esta invención pueden hacerse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específicas. La numeración de las estructuras y la numeración de las variables que se muestra en los esquemas sintéticos son distintas de, y no deben confundirse con, la numeración de las estructuras o variables en las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Las variables en los esquemas únicamente pretenden ilustrar cómo fabricar algunos de los compuestos de esta invención.

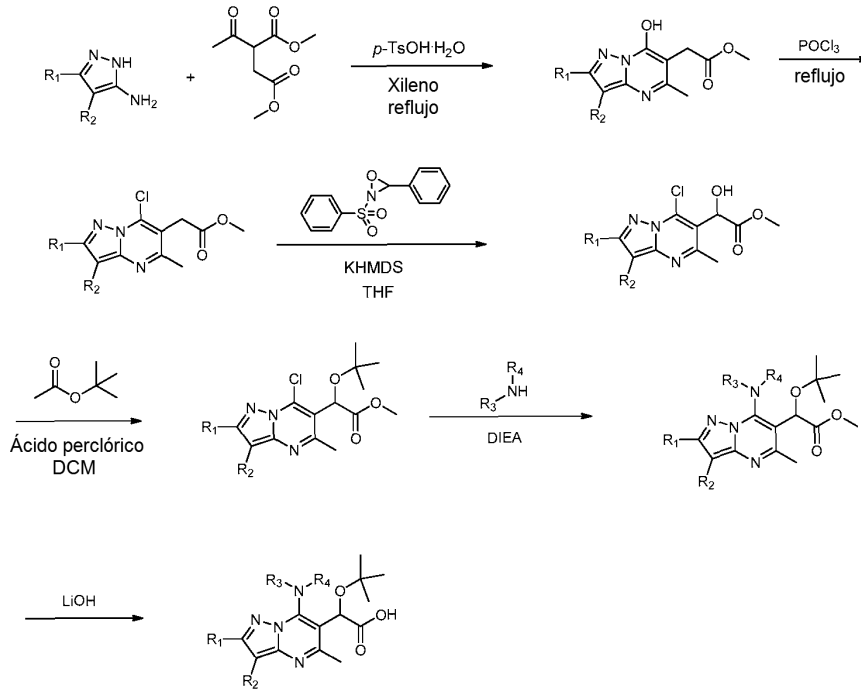
Las abreviaturas usadas en los esquemas generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como se indica a continuación:

30 "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida sódica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para t-butoxicarbonato, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente; "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminatetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" durante 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato;

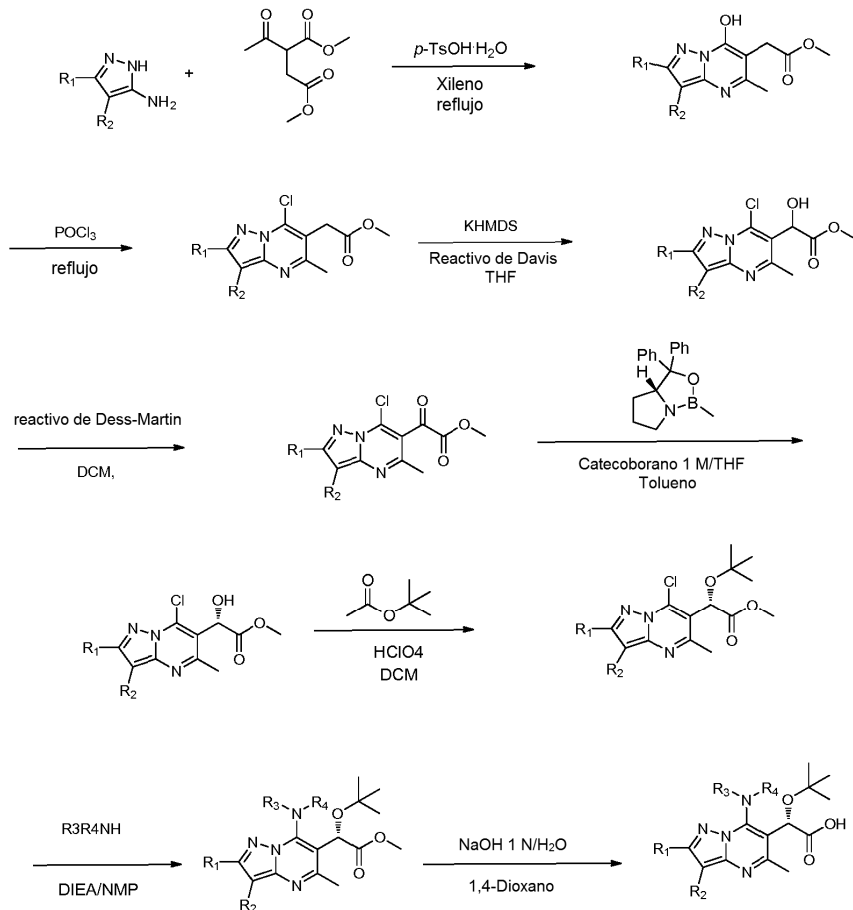
35 "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas de ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alto rendimiento, "CLEM" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" par doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas para un experto en la técnica.

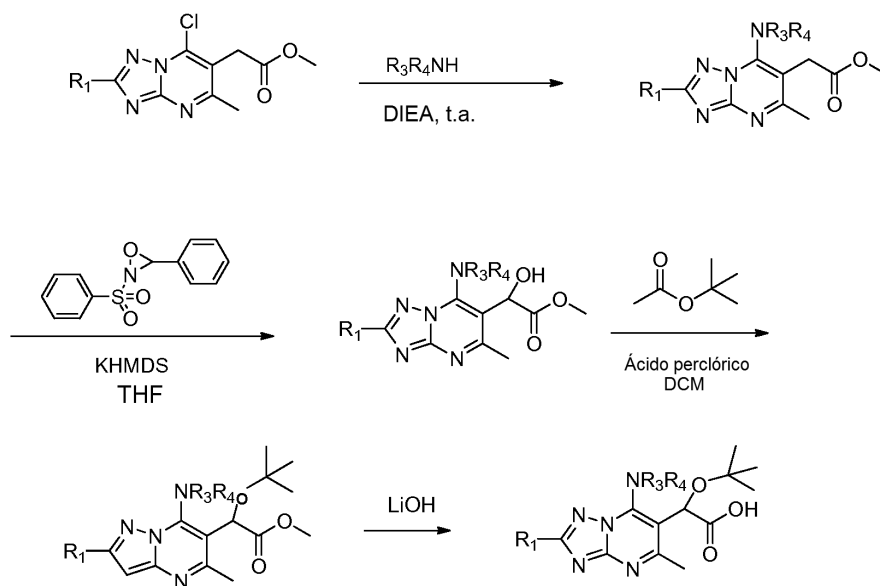
Esquema 1.



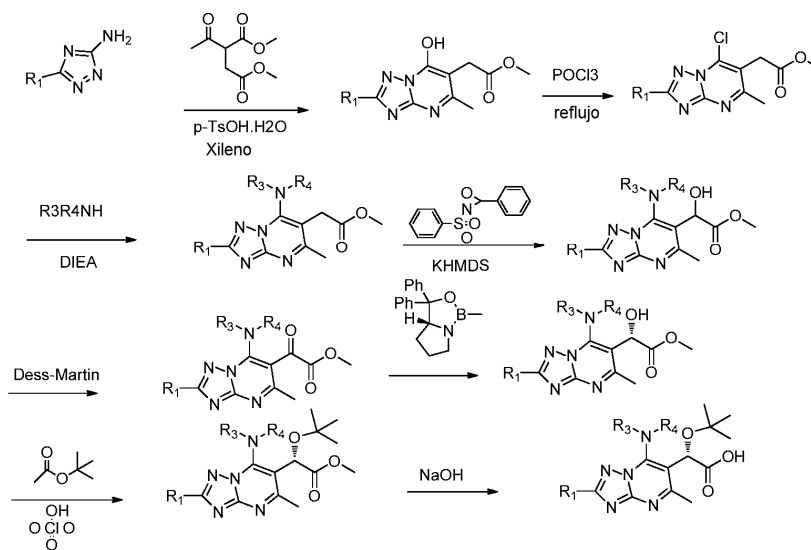
Esquema 2.



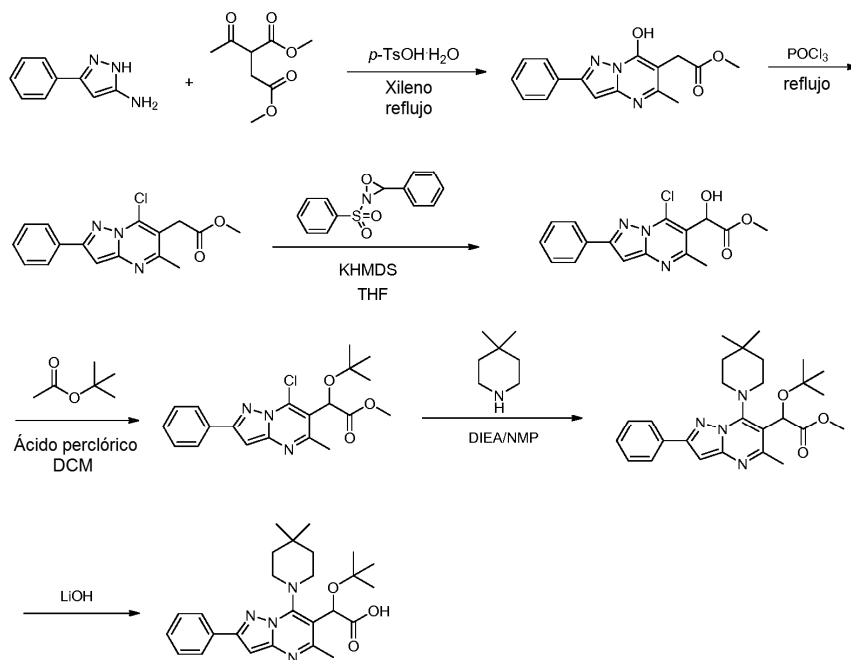
Esquema 3.



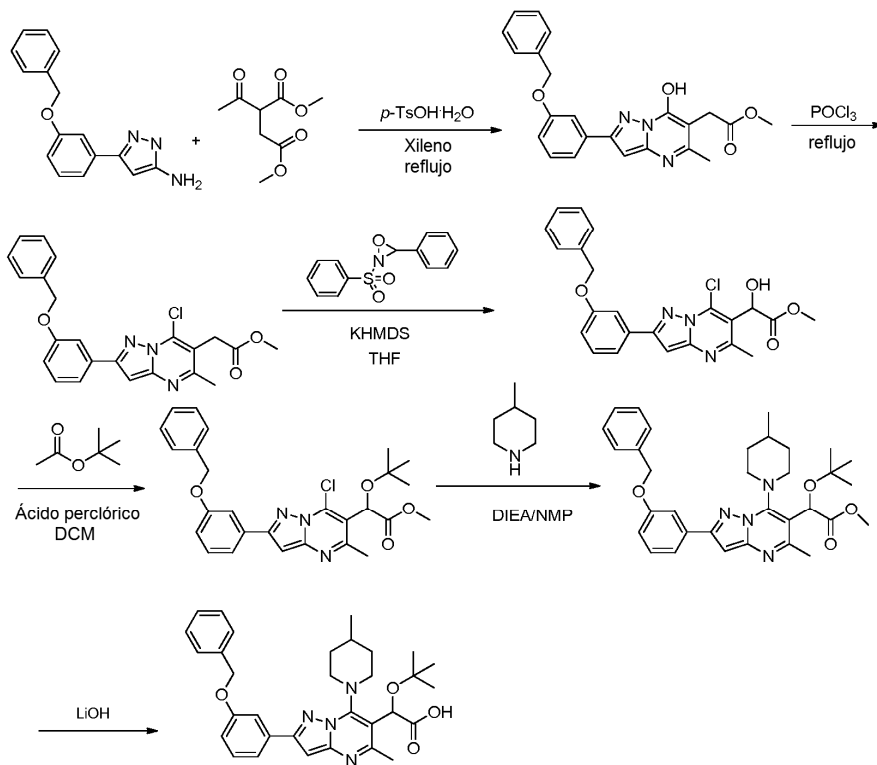
Esquema 4.



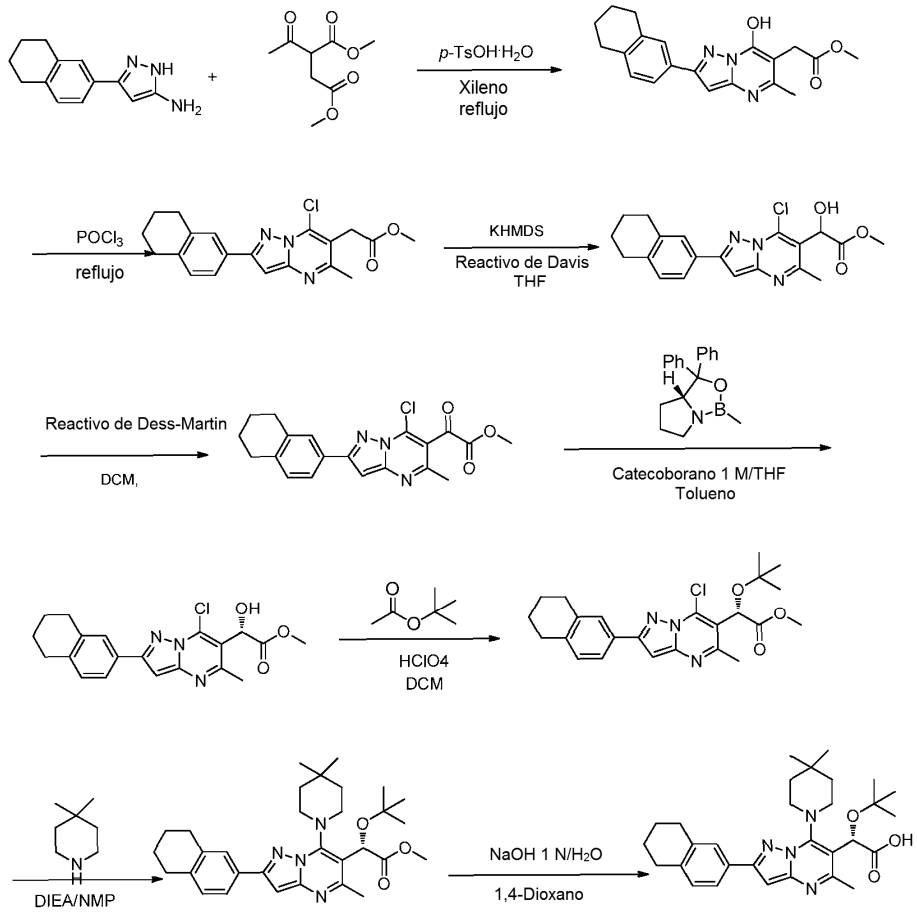
Esquema 5.



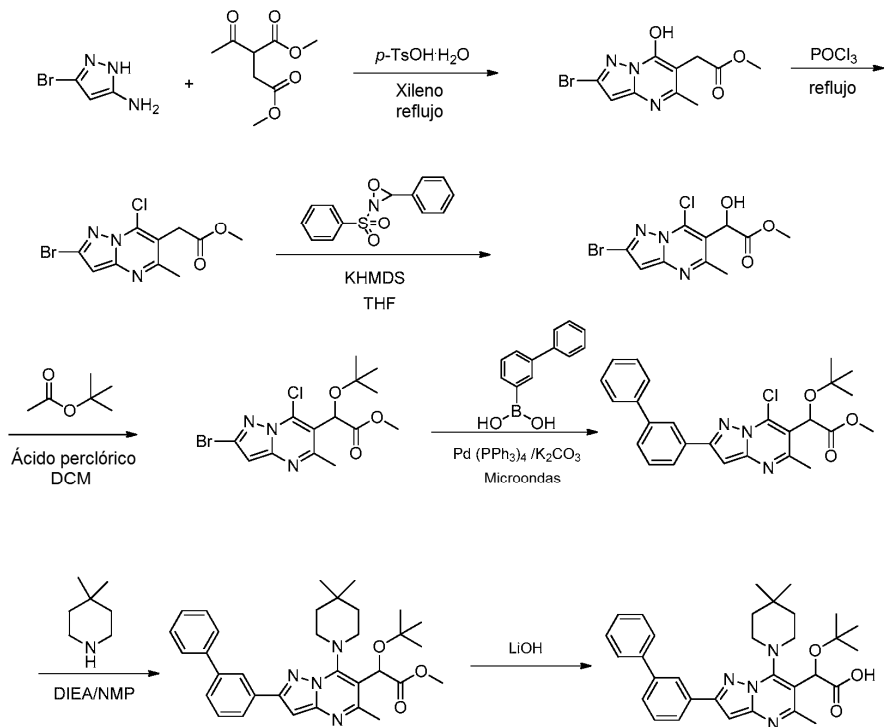
Esquema 6.



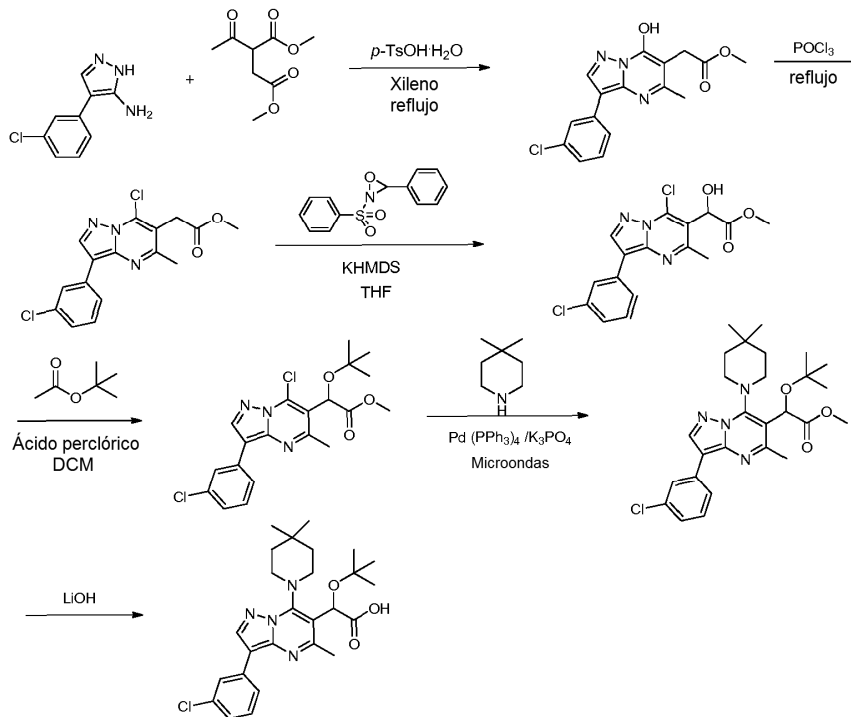
Esquema 7.



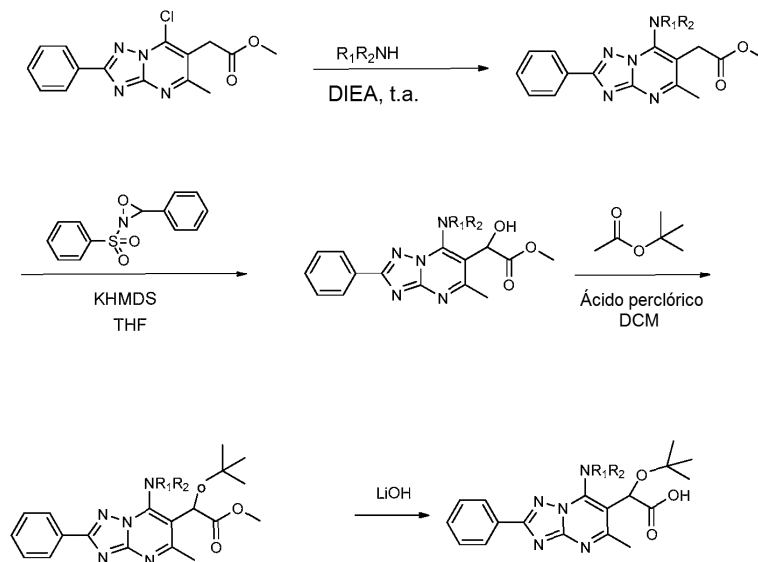
Esquema 8.



Esquema 9.

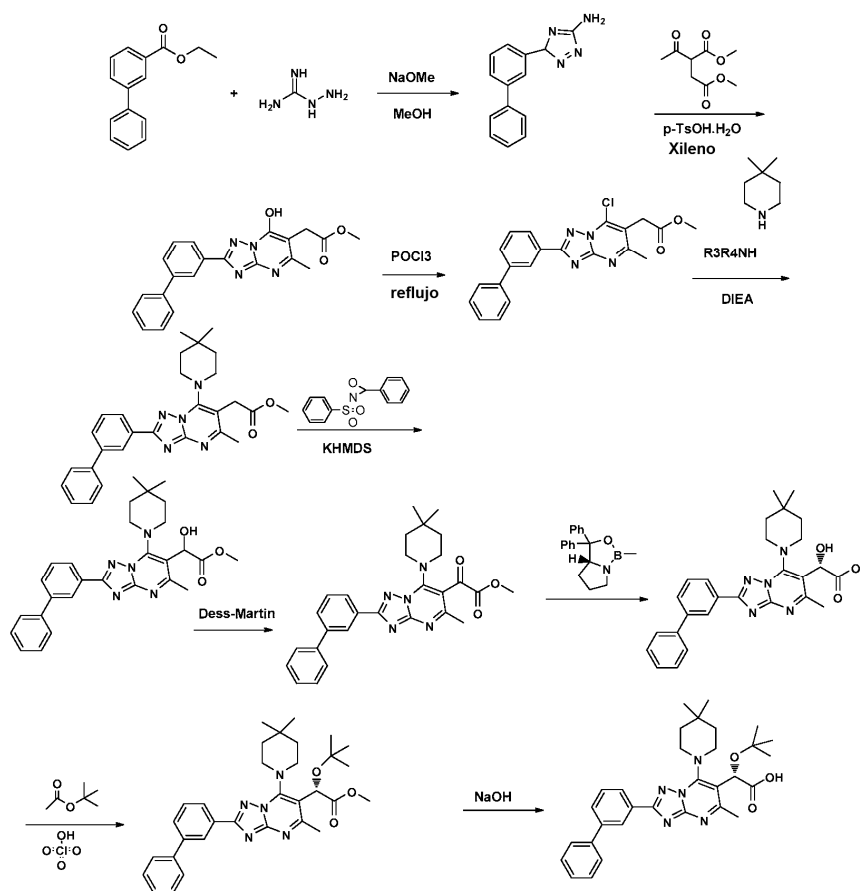


Esquema 10.





Esquema 11.



Descripción de realizaciones específicas

Procedimiento CL/EM A

Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm
Caudal	0,5 ml/min
Disolvente A	metanol al 5 % - H <sub>2</sub> O al 95 % - NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 % - H <sub>2</sub> O al 5 % - NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Gradiente	% de B 0-100
Tiempo de Gradiente	5 min
Longitud de onda	220 nm

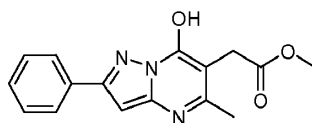
Procedimiento CL/EM B

Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm
Caudal	0,5 ml/min
Disolvente A	Acetonitrilo al 5 % - H <sub>2</sub> O al 95 % - NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	Acetonitrilo al 95 % - H <sub>2</sub> O al 5 % - NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Gradiente	% de B 0-100
Tiempo de Gradiente	6 min
Longitud de onda	220 nm

5

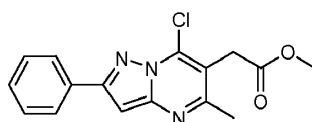
Procedimiento CL/EM C

Columna	PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30 mm 3 µm
Caudal	1 ml/min
Disolvente A	Acetonitrilo al 10 %-H <sub>2</sub> O al 90 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Acetonitrilo al 90 %-H <sub>2</sub> O al 10 % -TFA al 0,1 %
Gradiente	% de B 0-100
Tiempo de Gradiente	2 min
Longitud de onda	220 nm



- 5 *2-(5-Metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo.* A una solución de 3-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (4 g, 25,1 mmol) y 2-acetilsuccinato de dimetilo (12 ml, 74,0 mmol) en xileno (120 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (50 mg, 0,263 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un purgador Dean-Stark durante 20 h. El sólido se filtró y se lavó con hexanos, proporcionando el compuesto del título (6,4 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 2,37 (3 H, s), 3,66 (2 H, s), 3,72 (3 H, s), 6,46 (1 H, s), 7,34 - 7,53 (3 H, m), 7,87 - 8,06 (2 H, m).

<i>2-(5-Metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	298
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	298
Tiempo de Retención	1,15 min
Condición de CL	
Disolvente A	Acetonitrilo al 10 %: Agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	Acetonitrilo al 90 %: Agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	Acetonitrilo: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna C18, 30 x 2, 3 u

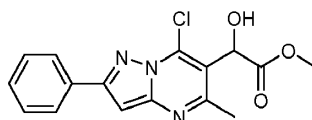


- 10 *2-(7-Cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo.* A *2-(5-metil-7-oxo-2-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo* (3 g, 10,09 mmol) se le añadió POCl<sub>3</sub> (25 ml, 268 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a hielo-agua. Precipitó un sólido de color pardo. El sólido se filtró, se lavó con agua y después se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, dando el compuesto del título (2,77 g, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,58 (3 H, s), 3,71 (3 H, s), 4,04 (2 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,43 - 7,58 (3 H, m), 8,07 (2 H, d, J = 7,0 Hz).
- 15

<i>2-(7-Cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	316
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	316
Tiempo de Retención	2,09 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %

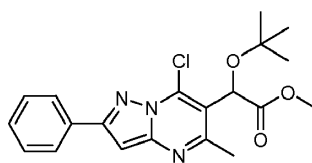
(continuación)

<i>2-(7-Cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



5 *2-(7-Cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo.* A una solución agitada de KHMDS (0,5 M en tolueno, 9,50 ml, 4,75 mmol) en THF (24 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de 2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1 g, 3,17 mmol) en THF (24 ml) durante 40 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (1,241 g, 4,75 mmol) en THF (24 ml) durante 20 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (4 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (535 mg, 50,9 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,62 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 5,29 (1 H, s), 5,76 (1 H, s), 6,94 (1 H, s), 7,38 - 7,50 (3 H, m), 8,00 - 8,02 (2 H, m).

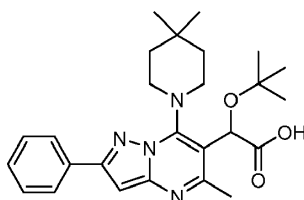
<i>2-(7-Cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	332
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	332
Tiempo de Retención	2,03 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



5 *2-terc-Butoxi-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo*. A una suspensión de 2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (100 mg, 0,301 mmol) en acetato de terc-butilo (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) seguido de ácido perclórico (0,027 ml, 0,452 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (71 mg, 60,7 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (9 H, s), 2,66 (3 H, s), 3,73 (3 H, s), 5,66 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 7,34-7,52 (3 H, m), 8,01 (2 H, d, J = 7,3 Hz).

<i>2-terc-Butoxi-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	388
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	388
Tiempo de Retención	2,42 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

### Ejemplo 1

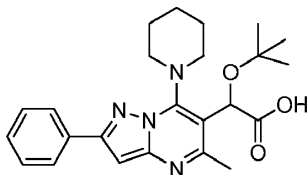


15 *Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5,a]pirimidin-6-il)acético*. A una solución de 2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (40 mg, 0,091 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina·HCl (13,55 mg, 0,091 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió DIEA (0,047 ml, 0,272 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió LiOH 1 N (0,272 ml, 0,272 mmol) y el contenido se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético (13,5 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 29,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 (9H, s), 1,58 - 1,93 (10 H, m), 2,52 (3 H, s), 5,70 - 5,83 (1 H, m), 7,03 (1 H, s), 7,34 - 7,58 (3 H, m), 7,90 - 8,10 (2 H, m).

<i>2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	451
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	451
Tiempo de Retención	4,36 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

Los Ejemplos 2-25 se sintetizaron usando el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando las aminas cíclicas apropiadas.

### Ejemplo 2



5

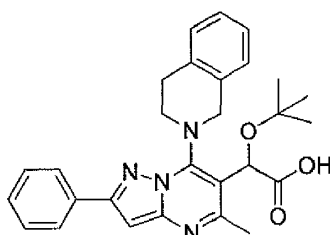
*Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(piperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético.*

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 (9H, s), 1,58 - 1,93 (10 H, m), 2,52 (3 H, s), 5,70 - 5,83 (1 H, m), 7,03 (1 H, s), 7,34 - 7,58 (3 H, m), 7,90 - 8,10 (2 H, m).

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(piperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	423
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	423
Tiempo de Retención	4,36 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min

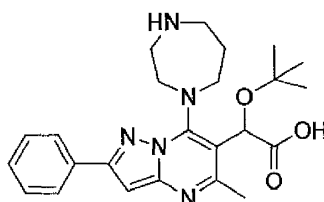
(continuación)

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(piperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

**Ejemplo 3**5 *Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(3,4-tetrahidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético*

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11 (9 H, s), 1,24 (2 H, s), 2,56 (3 H, s), 2,97 - 3,16 (4 H, m), 5,78 (1 H, s), 7,09 (2 H, s), 7,17 - 7,32 (3 H, m), 7,35 - 7,50 (3 H, m), 7,97 (2 H, s a).

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(3,4-tetrahidroisoquinolin-2(1H)-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	471
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	471
Tiempo de Retención	4,45 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %:agua al 95 %:NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %:agua al 5 %:NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol:agua:acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

10 **Ejemplo 4**

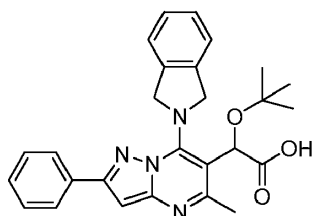
## ES 2 606 486 T3

### Ácido 2(7-(1,4-diazepan-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)-acético

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10-1,30(9H, m), 1,71-1,90(1H, m), 2,15-2,38(1H, m), 2,91(2H, s), 2,96-3,19(4H, m), 3,58-3,87(4H, m), 4,75-4,98(1 H, m), 7,05(1H, s), 7,33-7,57(3H, m), 7,89-8,10(2H, m).

<i>Ácido 2(7-(1,4-diazepan-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)-acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	438
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	438
Tiempo de Retención	3,68 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

### 5 Ejemplo 5



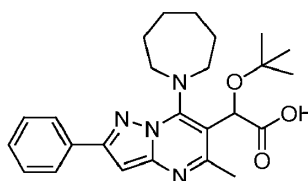
### Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(isoindolin-2-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5,a]pirimidin-6-il)acético.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19 (9 H, s), 2,60 (3 H, s), 4,62 (2 H, s), 5,31 (2 H, s), 5,88 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,30 - 7,39 (4 H, m), 7,40 - 7,50 (4 H, m), 7,76-7,91 (2 H, m), 7,97 (1 H, s).

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(isoindolin-2-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5,a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	457
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	457
Tiempo de Retención	4,36 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min

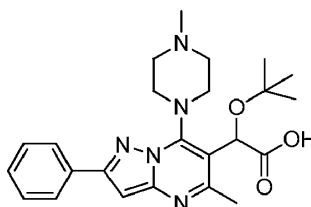
(continuación)

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(isoindolin-2-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

**Ejemplo 6**5 *Ácido 2(7-(azepan-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)-acético.*

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (9 H, s), 1,79 (6 H, s a), 1,90 (2 H, s a), 2,55 (3 H, s), 5,88 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,40 - 7,45 (1 H, m), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 8,05 (3 H, d), 7,95 - 7,98 (1H, m).

<i>Ácido 2(7-(azepan-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)-acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	437
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	437
<i>Ácido 2(7-(azepan-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)-acético</i>	
Tiempo de Retención	4,49 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

**Ejemplo 7**

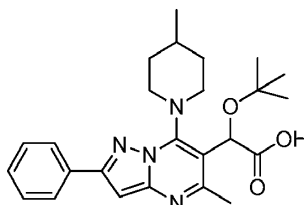


*Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-7(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético*

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 (9 H, s), 2,32 (3 H, s), 3,11 - 3,72 (8 H, m), 5,76 - 5,79 (1 H, m), 7,05 (1 H, s), 7,37 - 7,57 (3 H, m), 7,90 - 8,11 (2 H, m).

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-7(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	438
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	438
Tiempo de Retención	3,70 min
<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-7(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

5 **Ejemplo 8**



*Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-7-(4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético.*

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,04 (3 H, s), 1,2 (9H, s), 1,30 (2H, m), 1,79 (4 H, m.), 4,2-4,6 (1 H, m), 5,63 - 5,87 (1 H, m), 7,02 (1 H, s), 7,37 - 7,48 (1 H, m), 7,48 - 7,58 (2 H, m), 7,98 - 8,09 (2 H, m).

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metilpiperidin-7-(4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	437
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	437
Tiempo de Retención	4,47 min
<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metilpiperidin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0

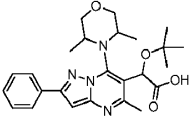
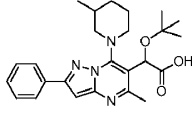
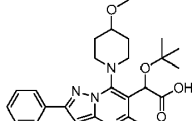
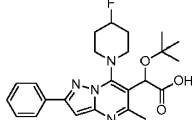
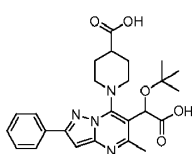
(continuación)

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(5-metilpiperidin-7-(4-metilpiperidin-1-il)-2-fenilpirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

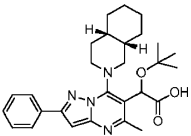
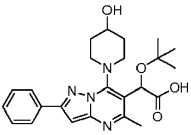
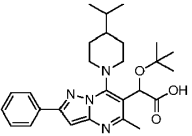
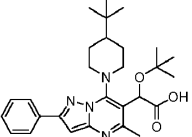
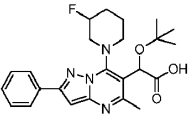
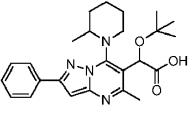
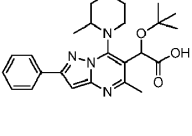
Los compuestos en la Tabla 2 (Ejemplos 9-25) se sintetizaron usando el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando las aminas cíclicas apropiadas.

5

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	TR (min)	Procedimiento HPLC	EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	Masa observada
9		4,16	A	453	453
10		4,52	A	437	437
11		4,15	A	453	453
12		4,21	A	441	441
13		3,54	A	467	467

(continuación)

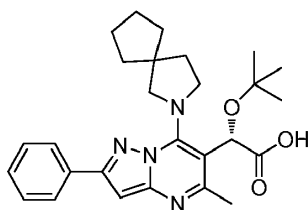
Ejemplo	Estructura	TR (min)	Procedimiento HPLC	EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	Masa observada
14		4,72	A	477	477
15		3,8	A	439	439
16		4,71	A	465	465
17		4,77	A	479	479
18		4,24	A	441	441
19		4,5	A	437	437
20		4,55	A	437	437

(continuación)

Ejemplo	Estructura	TR (min)	Procedimiento HPLC	EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	Masa observada
21		4,28	A	459	459
22		4,43	A	503	503
23		4,48	A	491	491
24		3,71	A	466	466
25		4,5	A	451	451

Los Ejemplos 26-30 se prepararon de una manera similar al ejemplo 1 partiendo de 2-(terc-butoxi)-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo.

#### Ejemplo 26



5

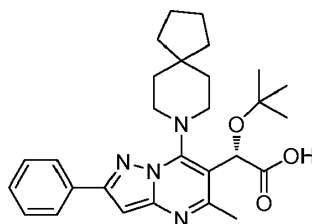
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-fenil-7-(2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo en NMP (1 ml) y se combinó con 2-azaespiro[4,4]nonano (8,72 mg, 0,070 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (27 mg, 0,21 mmol). Esta mezcla se agitó a ta durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución 1 M de hidróxido de litio

10

(0,348 ml, 0,348 mmol) y se calentó a 50 °C durante 4 h para completar la hidrólisis del éster. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por Biotage (columna 4 g, elevación de MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando 11,1 mg (rendimiento del 27 %) de S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-fenil-7-(2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético (solvato 1:1 con NMP) en forma de un sólido ceroso de color amarillo.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,99-5,83 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,46-3,35 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,91-1,56 (m, 8H), 1,3-1,27 (s, 9H).  
EM (M+H) = 463.

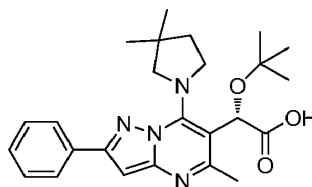
### Ejemplo 27



10  
15 *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-fenil-7-(8-azaespiro[4,5]decan-8-il)pirazololo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* Como se describe en el ejemplo 28 excepto por el uso de clorhidrato de 8-azaespiro[4,5]decano (12,2 mg, 0,070 mmol). Este procedimiento dio 21,1 mg (rendimiento del 50 %) de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-fenil-7-(8-azaespiro[4,5]decan-8-il)pirazololo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético (solvato 1:1 con NMP) en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09-7,88 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,97 (s a, 1H), 4,73-4,21 (m, 1H), 4,01-3,60 (m, 1H), 3,60-3,43 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,20-2,92 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,84-1,49 (m, 10H), 1,40-1,24 (s, 9H).  
EM (M+H) = 477.

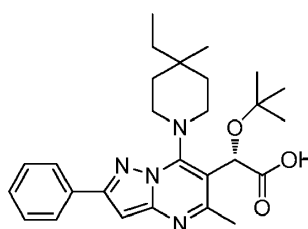
### 20 Ejemplo 28



25 *Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) y se trató con clorhidrato de 3,3-dimetilpirrolidina (17,5 mg, 0,13 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,068 ml, 0,387 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró, dando 35 mg del producto de éster en forma de un aceite de color amarillo. Se disolvió 2-(terc-butoxi)-2-(7-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo (34 mg, 0,075 mmol) en etanol (1 ml) y se trató con NaOH 1 M (0,226 ml, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h para completar la hidrólisis del éster. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se concentró. El residuo se purificó por Biotage (MeOH al 2-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando 12 mg de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético en forma de un sólido de color blanco.

30  
35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05-7,97 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). EM (M+H) = 437.

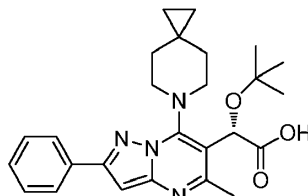
### Ejemplo 29



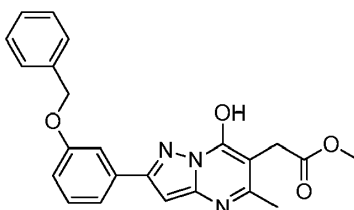
Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Preparado como se ha descrito anteriormente usando 4-etil-4-metilpiperidina (16,4 mg, 0,13 mmol), dando 12 mg de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-etil-4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,91-6,79 (m, 1H), 5,95 (s a, 1H), 4,68-4,44 (m, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,57-3,25 (m, 1H), 2,97 (s a, 1H), 2,64-2,60 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,35-1,30 (s, 9H), 1,21-1,10 (m, 3H), 0,98-0,91 (m, 3H).  
EM (M+H) = 465.

### Ejemplo 30



- 10 Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-fenil-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Como se ha descrito anteriormente usando 2 equivalentes de clorhidrato de 6-azaespiro[2,5]octano (38,1 mg, 0,258 mmol), dando ~30 mg de producto en bruto (puro ~85 %) después de purificación Biotage. Este material se purificó adicionalmente por HPLC prep. (Waters Sunfire C18 OBD 30 x 100 5 μ, gradiente de 15 min, 2 min de tiempo de mantenimiento; 80-100 % de B. Disolvente A: agua al 90 %/MeOH al 10 %/TFA al 0,1 %; Disolvente B: Agua al 10 %/MeOH al 90 %/TFA al 0,1 %), dando 15 mg de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-fenil-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 2H), 7,62-7,44 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,24-4,05 (m, 2H), 3,77 (s a, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,89 (s a, 2H), 1,63 (s a, 2H), 1,27 (s, 9H), 0,60-0,44 (m, 4H).  
EM (M+H) = 449.
- 20

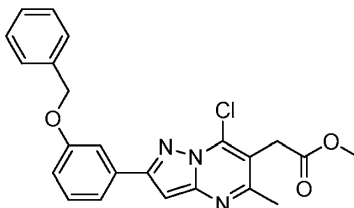


- 25 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. A una solución de 3-(3-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-5-amina (1 g, 3,8 mmol) y 2-acetilsuccinato de dimetilo (2,13 g, 11 mmol) en xileno (50 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (7 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un purgador Dean-Stark durante 20 h. El sólido de color gris se filtró y se lavó con hexanos, proporcionando el compuesto del título (1,1 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H), 12,41 (s, 1H)

2-(2-(3-(Benciloxi)fenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	404
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	404
Tiempo de Retención	2,02 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min

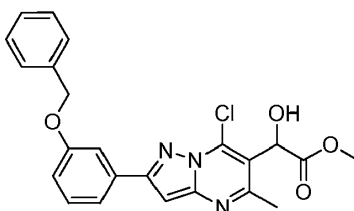
(continuación)

<i>2-(2-(3-(Benciloxi)fenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna C18, 30 x 2, 3 u



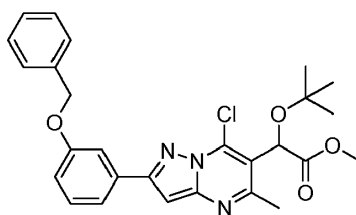
- 5 *2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo*. A *2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo* (0,3 g, 0,75 mmol) se le añadió  $\text{POCl}_3$  (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a hielo-agua. Precipitó un sólido de color pardo. El sólido se filtró, se lavó con agua y después se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, dando el compuesto del título (2,77 g, 84 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,56 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H).

<i>2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i> .	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	422
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	422
Tiempo de Retención	2,32 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
<i>2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i> .	
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



- 5 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo. A una solución agitada de KHMDs (0,5 M en tolueno, 1,50 ml, 0,78 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (0,35 g, 0,83 mmol) en THF (12 ml) durante 40 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (0,33 g, 1,25 mmol) en THF (24 ml) durante 20 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (80 mg, 22 %). Se usó tal cual en la siguiente etapa.
- 10

2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo.	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	438
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	438
Tiempo de Retención	2,22 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



- 15 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo. A una suspensión de 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (80 mg, 0,18 mmol) en acetato de terc-butilo (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) seguido de ácido perclórico (27 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (80 mg, 92 %). Se usó tal cual en la siguiente etapa.

2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo.	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	494
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	494
Tiempo de Retención	2,55 min

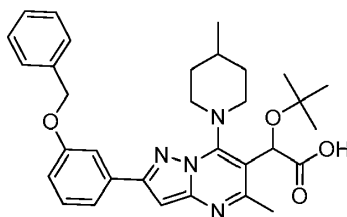


(continuación)

2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo.	
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

**Ejemplo 31**

Ácido 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)20(terc-butoxi)acético



5

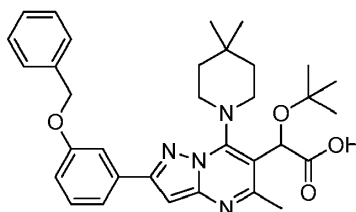
10

A una solución de 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (20 mg, 0,040 mmol) y 4-metilpiperidina·HCl (4,02 mg, 0,040 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió DIEA (0,047 ml, 0,272 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió LiOH 1 N (0,272 ml, 0,272 mmol) y el contenido se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando ácido 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-metilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético (8,5 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,04 (d, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,63-1,88 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,07 (dd, 2H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,52 (d, 4H), 7,59-7,70 (m, 4H), 7,97 (s, 1H).

2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	543
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	543
Tiempo de Retención	4,75 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 5 %: agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	metanol al 95 %: agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	5 min
Caudal	0,5 ml/min

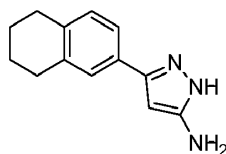
(continuación)

<i>2-terc-butoxi-2-(7-cloro-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: acetato amónico
Columna	Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm

**Ejemplo 32**5 **Ácido 2-(2-(3-(benciloxi)fenil)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético**

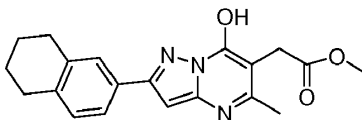
<i>Ácido 2-(2-(3-(Benciloxi)fenil)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	557
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	557
Tiempo de Retención	2,573 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,71 (s., 1H), 5,21 (s, 2H), 3,36 (s a, 4H), 2,52 (s., 3H), 1,64 (s a, 2H), 1,51 (s a, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,11 (s a, 6H).

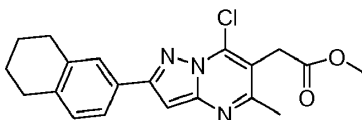


3-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-il)-1H-pirazol-5-amina. Se añadió acetonitrilo (21,48 ml, 411 mmol) a una suspensión agitada de NaH al 60 % (7,05 g, 176 mmol) en dioxano (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 20 min. Después, se añadió la solución de 5,6,7,8-tetrahydronaftaleno-2-carboxilato de etilo (12 g,

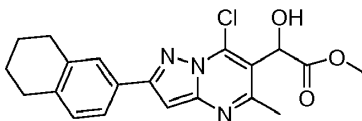
58,7 mmol) en dioxano (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temp. ambiente, se añadió agua seguido de HCl 1 N (100 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando 3-oxo-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propanonitrilo en forma de un sólido de color oscuro. Una mezcla de este jarabe e hidrazina hidrato (2,77 ml, 88 mmol) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temp. ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando la 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazol-5-amina deseada (6,1 g, 28,6 mmol, rendimiento del 48,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,14 (s a, 3H), 2,88 - 2,75 (m, 4H), 1,83 (dt, J = 6,1, 3,4 Hz, 4H). CLEM (M+H) = 214,2.



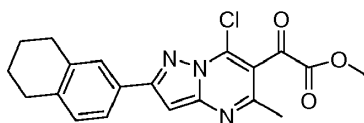
2-(7-hidroxi-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. Una suspensión de 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazol-5-amina (6 g, 28,1 mmol), 4-metil 2-acetilsuccinato de 1-etilo (24,52 ml, 141 mmol) y Ts-OH.H<sub>2</sub>O (0,096 g, 0,506 mmol) en o-xileno (200 ml) se calentó a 150 °C (temp. de baño de aceite) durante 16 h. (Nota: la mezcla se volvió homogénea y en aproximadamente 15 min lentamente empezó a formarse un sólido de color amarillo de la reacción). Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con hexanos (300 ml), se filtró, se lavó con hexanos y se secó, proporcionando 2-(7-hidroxi-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (8,4 g, 23,90 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (s, 1H), 7,78 - 7,62 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,82-2,77 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (t, J = 3,0 Hz, 4H). CLEM (M+H) = 352,3.



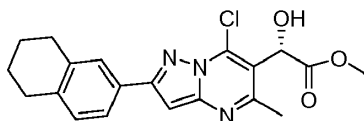
2-(7-Cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. La mezcla de 2-(7-hidroxi-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (8,4 g, 23,90 mmol) y tricloruro de fosforilo (10,94 ml, 120 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h. Después, se enfrió, se concentró y el residuo de color oscuro se recogió en EtOAc (500 ml) y se agitó con hielo-agua durante 30 min. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml). Las fases ac. combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/C), se filtraron y se concentraron, dando una pasta de color oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre columna de gel de sílice usando EtOAc al 5-20 %/Hex proporcionó 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (5,6 g, 15,14 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 4H). CLEM (M+H) = 370,11.



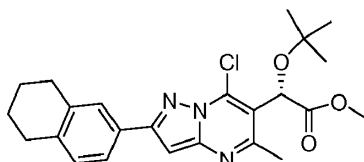
2-(7-Cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo. A una solución agitada de KHMDS 0,9 M/THF (9,76 ml, 8,79 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución en THF (25 ml) de 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (2,5 g, 6,76 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una solución en THF (20 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (2,296 g, 8,79 mmol) a la mezcla de reacción de color rojo resultante y se agitó durante 30 min más a -78 °C. Después, la mezcla de reacción de color naranja resultante se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, dando un sólido de color amarillo. Éste se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 5-40 %/hexano), proporcionando 2,2 g de 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo deseado en forma de un sólido de color blanquecino. Las impurezas estaban presentes por RMN y CLEM. Se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,89-1,81 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 4H). CLEM (M+H) = 386,3.



5 2-(7-Cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo. A una mezcla de 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (2,5 g, 6,48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,02 g, 7,13 mmol) y se agitó a temp. ambiente durante 1 h. Después, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-30 %/hexano), proporcionando el 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo deseado (1,1 g, 2,87 mmol, rendimiento del 44,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. rendimiento del 44 % basándose en 2 etapas. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 4H). CLEM (M+H) = 384,3.

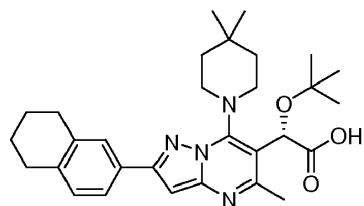


15 2-(7-Cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo. A una solución de color amarillo agitada de 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (1 g, 2,61 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol/tolueno 1,1 M (0,947 ml, 1,042 mmol). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución de catecoborano 1 M/THF (3,65 ml, 3,65 mmol) durante 10 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C y se agitó durante 30 min más y diluyó con EtOAc (30 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2 x 5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-70 %/hexano), proporcionando 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo deseado (888 mg, 2,301 mmol, rendimiento 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EE = 95,4 % RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,89-1,81 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 6,5, 3,3 Hz, 4H). CLEM (M+H) = 386,3.



30 2-(terc-butoxi)-2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo. A una solución agitada de 2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (888 mg, 2,301 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) y acetato de t-butilo (21,76 ml, 161 mmol) a ta se le añadió ácido perclórico al 70 % (0,593 ml, 6,90 mmol). Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), se inactivó cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, dando un líquido de color amarillo. Esto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando (EtOAc al 10-40 %/Hex como eluyente), proporcionando el 2-(terc-butoxi)-2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo deseado (735 mg, 1,663 mmol, rendimiento del 72,3 %) en forma de un sólido de color blanco. También se recuperaron 150 mg de material de partida. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,89 - 1,83 (m, 4H), 1,30 (s, 9H). CLEM (M+H) = 444,3.

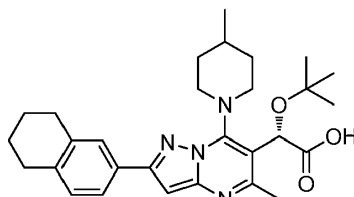
### Ejemplo 33



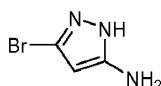
40 Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(7-cloro-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-

il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (S)-metilo (40 mg, 0,091 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina·HCl (13,55 mg, 0,091 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió DIEA (0,047 ml, 0,272 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió NaOH 1 N (0,272 ml, 0,272 mmol) y el contenido se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético (13,5 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 29,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 4H), 1,83 - 1,75 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 1,11 (s., 6H). CLEM (M+H) = 506,5.

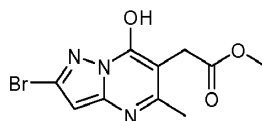
### Ejemplo 234



Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(5-metil-7-(4-metilpiperidin-1-il)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 33 usando 4-metilpiperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,86 - 2,76 (m, 4H), 1,88 - 1,63 (m, 8H), 1,20 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 492,5.

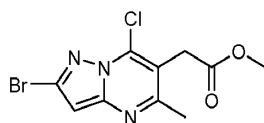


Se preparó 3-bromo-1H-pirazol-5-amina como se describe en la referencia: Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 3, 1245.



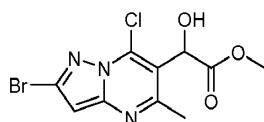
2-(2-bromo-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. A una solución de 3-bromo-1H-pirazol-5-amina (0,2 g, 1,235 mmol) y 2-acetilsuccinato de dimetilo (0,697 g, 3,70 mmol) en xileno (10 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2 mg, 10,51 μmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un purgador Dean-Stark durante 8 h. El sólido se filtró y se lavó con hexanos, proporcionando el compuesto del título (0,201 g, 54,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 2,37 (3 H, s), 3,65 (2 H, s), 3,71 (3 H, s), 6,20 (1 H, s).

2-(2-bromo-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	300
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	300
Tiempo de Retención	1,32 min
Condición de CL	
Disolvente A	MeOH al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	MeOH al 90 %: Agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	MeOH: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna C18, 30 x 2, 3 u



- 5 *2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo.* A *2-(2-bromo-5-metil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo* (180 mg, 0,600 mmol) se le añadió  $\text{POCl}_3$  (1 ml, 10,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a hielo-agua. Precipitó un sólido de color pardo. El sólido se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (158 mg, 83 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,56 (3 H, s), 3,69 (3 H, s), 4,01 (2 H, s), 6,99 (1 H, s).

<i>2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	318
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	318
Tiempo de Retención	1,78 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

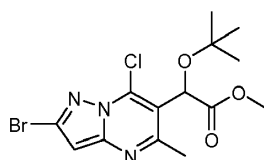


- 10 *2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo.* A una solución agitada de  $\text{KHMDs}$  (0,5 M en tolueno, 2,83 ml, 1,413 mmol) en THF (6 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución de *2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo* (300 mg, 0,942 mmol) en THF (6 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (369 mg, 1,413 mmol) en THF (6 ml) durante 15 min y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min más a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (85 mg, 27 %).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  2,63 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 5,74 (1 H, s), 6,71 (1 H, s).

<i>2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	334
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	334
Tiempo de Retención	1,692 min

(continuación)

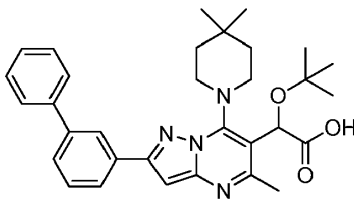
2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo	
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



- 5 2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de metilo. A una suspensión de 2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (80 mg, 0,239 mmol) en acetato de terc-butilo (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) seguido de ácido perclórico (0,022 ml, 0,359 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título
- 10 (56 mg, 59,9 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 1,27 (9 H, s), 2,62 (3 H, s), 3,74 (3 H, s), 5,75 (1 H, s), 6,75 (1 H, s).

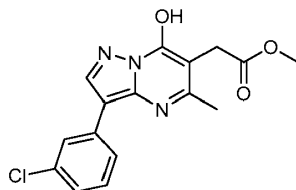
2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	390
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	390
Tiempo de Retención	2,217 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

## Ejemplo 35



Ácido 2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	527
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	527
Tiempo de Retención	2,633 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 2H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,63 (s., 1H), 3,36 (s a, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,65 (s a, 2H), 1,51 (s a, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,01 (s a, 6H).



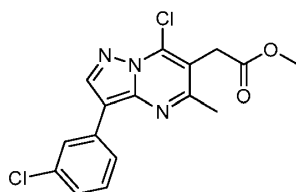
10 2(3-(3-clorofenil)-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. A una solución de 4-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina (1 g, 5,2 mmol) y 2-acetilsuccinato de dimetilo (2,92 g, 15,5 mmol) en xileno (100 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (10 mg, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un purgador Dean-Stark durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con hexanos, proporcionando (1,3 g, 76 %) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,39 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 11,94 (s, 1H).

2(3-(3-clorofenil)-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	332
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	332
Tiempo de Retención	1,81 min



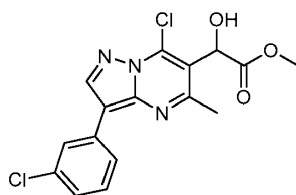
(continuación)

<i>2(3-(3-clorofenil)-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
Condición de CL	
Disolvente A	Metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	Metanol al 90 %: agua 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	Metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



- 5 *2-(7-cloro-3-(3-clorofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo*. A *2-(3-(3-clorofenil)-(7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo* (1,3 g, 3,92 mmol) se le añadió POCl<sub>3</sub>, (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a hielo-agua. Precipitó un sólido de color pardo. El sólido se filtró y se lavó con agua y después se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó, dando el compuesto del título (1,3 g, 90 %). Se usó tal cual en la siguiente etapa.

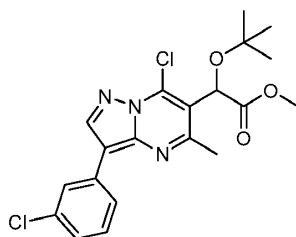
<i>2-(7-cloro-3-(3-clorofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	351
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	351
Tiempo de Retención	2,1 min
Condición de CL	
Disolvente A	Metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	Metanol al 90 %: agua 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	Metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



*2-(7-Cloro-3-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo.*

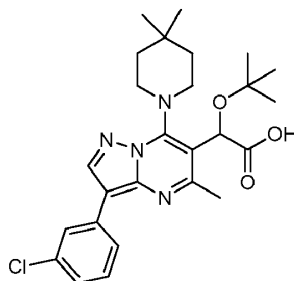
5 A una solución agitada de KHMDS (0,5 M en tolueno, 7,4 ml) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió una solución de 2-(7-cloro-3-(3-clorofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1,3 g, 3,7 mmol) en THF (20 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (1,16 g, 4,45 mmol) en THF (20 ml) durante 10 min y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min más a -78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por  
10 cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (0,4 mg, 30 %). Se usó tal cual en la siguiente etapa.

<i>2-(7-Cloro-3-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo.</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	366
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	366
Tiempo de Retención	2,15 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



15 *2-terc-butoxi-2-(7-cloro-3-(3-clorofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo.* A una suspensión de 2-(7-cloro-3-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (400 mg, 1,09 mmol) en acetato de terc-butilo (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) seguido de ácido perclórico (165 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 ml), seguido de agua (1 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice  
20 proporcionó el compuesto del título (300 mg, 65 %). Se usó tal cual en la siguiente etapa.

<i>2-terc-butoxi-2-(7-cloro-3-(3clorofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	422
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	422
Tiempo de Retención	2,45 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

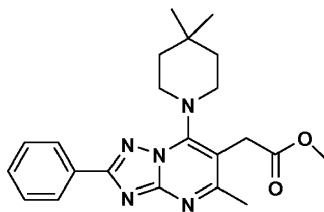
**Ejemplo 36**

- 5 **Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(3-(3-clorofenil)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-pirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético.** A una solución de 2-terc-butoxi-2-(7-cloro-3-(3clorofenil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (25 mg, 0,06 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina·HCl (6,7 mg, 0,06 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió DIEA (23 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió LiOH 1 N (0,272 ml, 0,272 mmol) y el contenido se calentó a 50 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por
- 10 HPLC prep., proporcionando ácido 2-(terc-butoxi)-2-(3-(3-clorofenil)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-pirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético (11 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (s, 6H), 1,25 (s, 9H), 1,39-1,72 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 3,35 (s a, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,27 (dt, 1H), 7,46 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,76 (s, 1H).

<i>Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(3-(3-clorofenil)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-pirazolo[1,5a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	485
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	485
Tiempo de Retención	2,25 min
Condición de CL	
Disolvente A	Acetonitrilo al 5 %: agua al 95 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	acetónitrilo al 95 %: agua al 5 %: TFA al 0,1 %

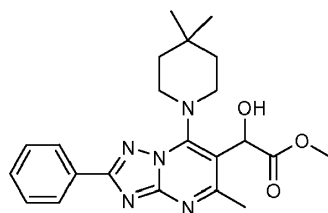
(continuación)

Ácido 2-(terc-butoxi)-2-(3-(3-clorofenil)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético	
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: agua: TFA al 0,1 %
Columna	Phenomenex LUNA C18, 30 x 2, 3 u



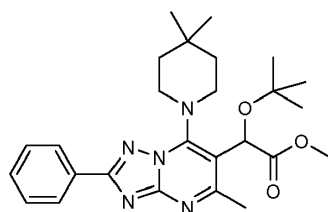
- 5 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(7-cloro-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (100 mg, 0,316 mmol) y 4,4-dimetilpiperidina, HCl (47,3 mg, 0,316 mmol) en NMP (Volumen: 3 ml) se le añadió DIEA (0,220 ml, 1,263 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h y después se purificó por HPLC prep., proporcionando 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (108 mg, 0,269 mmol, rendimiento del 85 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (6 H, s), 1,68 (2 H, t), 2,63 (3 H, s), 3,62(2 H, t), 3,82 (3 H, s), 7,55 - 7,57 (3 H, m), 8,24-8,2 6(2 H, m).
- 10

2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	393,5
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	394,2
Tiempo de Retención	4,11 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 50 mm 3 um



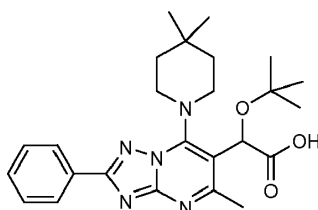
5 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo. A una solución de 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (106 mg, 0,269 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota KHMDS (0,808 ml, 0,404 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y a ésta se le añadió gota a gota 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (106 mg, 0,404 mmol) en THF (2 ml) y el contenido se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después se inactivó con una gota de una solución saturada de cloruro de amonio. Se evaporó para retirar el disolvente. Se purificó por HPLC prep., proporcionando 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (56 mg, 0,134 mmol, rendimiento del 49,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (6 H, s), 1,69-1,75 (4 H, m), 2,62 (3 H, s), 3,77-3,79 (2 H, m), 3,81-3,83 (2H, m), 3,85 (3 H, s), 5,49 (1 H, s), 7,56-7,60 (3 H, m), 8,20-8,22 (2 H, m).

2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	409,5
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	410,2
Tiempo de Retención	4,08 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo	
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 50 mm 3 um



15 2-terc-butoxi-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. A una solución de 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (56 mg, 0,137 mmol) en acetato de t-butilo (2 ml, 0,137 mmol) se le añadió DCM anhidro (Volumen: 2 ml) seguido de ácido perclórico (0,012 ml, 0,205 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se secó y se evaporó, dando un aceite, que se purificó por HPLC prep., proporcionando 2-terc-butoxi-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (25 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 38,5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (6 H, s), 1,26 (9H, s), 1,58-1,60(2H, m), 1,69-1,73(2H, m), 2,69 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 5,87 (1 H, s), 7,49 - 7,53 (3 H, m), 8,35 - 8,37 (2 H, m).

<i>2-terc-butoxi-2-(7-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo, sal TFA.</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	465,6
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	466,1
Tiempo de Retención	4,71 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 50 mm 3 um

**Ejemplo 37**

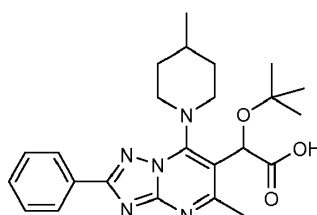
- 5 *Ácido 2-terc-butoxi-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* A una solución de 2-terc-butoxi-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (25 mg, 0,054 mmol) en dioxano(0,8 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 h, después se filtró y se purificó por HPLC prep., proporcionando ácido 2-terc-butoxi-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético (18 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 72,8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17 (6 H, s), 1,30 (9 H, s), 1,57-1,61 (2 H, m), 1,70-1,72 (2 H, m), 2,70 (3H, s), 5,83 (1 H, s), 7,49 - 7,54 (3 H, m), 8,35 - 8,37 (2 H, m).
- 10

<i>Ácido 2-terc-butoxi-2-(7-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético, sal TFA.</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	451,6
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	452,4
Tiempo de Retención	3,35 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min

(continuación)

<i>Ácido 2-terc-butoxi-2-(7-(3,4-dimetilfenil)-5-metil-2 fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético, sal TFA.</i>	
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 50 mm 3 um

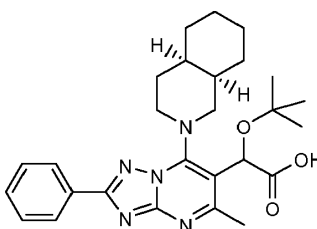
Los siguientes Ejemplos 38-41 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 37.

**Ejemplo 38**

5

<i>Ácido 2-terc-Butoxi-2-(5-metil-7-(4-metilpiperidin-1-il)-2 fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	437,5
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	438,0
Tiempo de Retención	4,45 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 50 mm 3 um

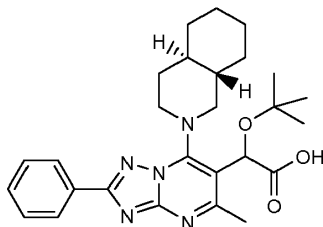
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,11 (3 H, m), 1,23 (9 H, s), 1,79-1,84 (1 H, m), 1,87-1,91 (3 H, m), 2,71 (3H, s), 3,98-4,22 (1 H, m), 4,20-4,22 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 7,48 - 7,55(3 H, m), 8,24 - 8,26 (2 H, m).

**Ejemplo 39**

Ácido 2-(terc-Butoxi)-2-(5-metil-7-((4aR, 8aR)-octahidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	477,3
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	478,3
Tiempo de Retención	2,51 min
Condición de CL	
Disolvente A	Metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	Metanol al 90 %: agua 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,25 (9 H, s), 1,27-1,40 (3 H, m), 1,66-1,82 (6 H, m), 2,05-2,13 (2 H, m), 2,68 (3H, s), 3,36-3,38 (1 H, m), 3,43-3,44 (2 H, m), 4,14-4,16 (1 H, m), 5,58 (1 H, s), 7,56 - 7,59(3 H, m), 8,23 - 8,27(2 H, m).

## 5 Ejemplo 40



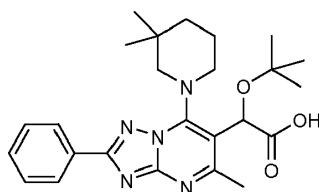
Ácido 2-(terc-Butoxi)-2-(5-metil-7-((4aR, 8aS)-octahidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	478,3
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	478,6
Tiempo de Retención	2,51 min
Condición de CL	
Disolvente A	Metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	Metanol al 90 %: agua 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2,1 min
Caudal	1 ml/min



(continuación)

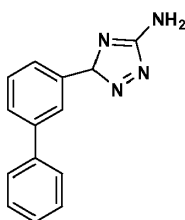
<i>Ácido 2-(terc-Butoxi)-2-(5-metil-7-((4aR,8aS)-octahidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético</i>	
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,14-1,24 (2H, m), 1,27 (9 H, s), 1,39-1,42 (4H, m), 1,51-1,52 (2H, m), 1,82-1,87 (4H, m), 2,71 (3H, s), 3,50-3,51 (1H, m), 3,62-3,63 (1H, m), 4,14-4,16 (1H, m), 5,66 (1H, s), 7,56 - 7,58(3H, m), 8,22 - 8,24(2H, m).

**Ejemplo 41**

<i>Ácido 2-(terc-Butoxi)-2-(7-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	452,3
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	452,3
Tiempo de Retención	2,39 min
Condición de CL	
Disolvente A	Metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	Metanol al 90 %: agua 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2,1 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

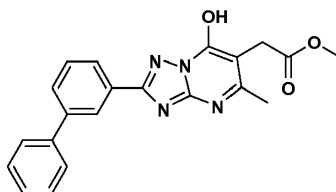
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,14-1,24 (2H, m), 1,27 (9 H, s), 1,39-1,42 (4H, m), 1,51-1,52 (2H, m), 1,82-1,87 (4H, m), 2,71 (3H, s), 3,50-3,51 (1H, m), 3,62-3,63 (1H, m), 4,14-4,16 (1H, m), 5,66 (1H, s), 7,56 - 7,58(3H, m), 8,22 - 8,24(2H, m).



5 3-([1,1'-bifenil]-3-il)-3H-1,2,4-triazol-5-amina. A una mezcla de hidrazinacarboximidamida, HCl (4,17 g, 37,7 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió gota a gota metanolato sódico (8,63 ml, 37,7 mmol) a 0 °C, después se añadió [1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo (2,134 g, 9,43 mmol) a 0 °C. Se agitó a la misma temperatura durante 10 min, se calentó a t.a. durante 10 min y después se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadieron 20 ml de agua, se concentraron para retirar el MeOH, la sol. acuosa se neutralizó con HCl 6 N a pH = 3~4 (color naranja a color amarillo claro). El sólido se precipitó. Se filtró y se lavó con agua, dejando 3-([1,1'-bifenil]-3-il)-3H-1,2,4-triazol-5-amina (2,32 g, 5,89 mmol, rendimiento del 62,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41-7,44 (1H, m), 7,49 - 7,52 (2H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 7,71-7,73 (2H, m), 7,80-7,82 (1H, m), 7,83-7,88 (1H, m), 8,18 (1H, s).

10

3-([1,1'-bifenil]-3-il)-3H-1,2,4-triazol-5-amina	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	237,1
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	237,1
Tiempo de Retención	1,89 min
Condición de CL	
Disolvente A	Acetonitrilo al 5 %: Agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	Acetonitrilo al 9 %: Agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	Acetonitrilo: Agua: NH <sub>4</sub> OAc
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

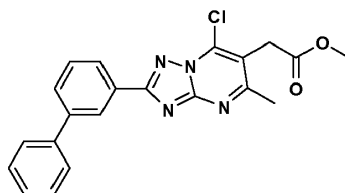


15 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. En un MFR de 100 ml, equipado con un purgador Dean-Stark (cargado con tamices moleculares), se añadieron 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-3H-1,2,4-triazol-3-amina (1,133 g, 4,80 mmol), 2-acetilsuccinato de dimetilo (2,334 ml, 14,39 mmol) seguido de Xileno (50 ml) y Ts-OH (9,12 mg, 0,048 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Se filtró, y se lavó para recoger el sólido de color blanquecino, que se usó directamente para la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,26(3H, s), 3,65(2H, s), 3,72(3H, s), 7,35-7,36 (1H, m), 7,44 - 7,46 (2H, m), 7,47-7,48 (1H, m), 7,64-7,66 (2H, m), 7,73-7,75 (1H, m), 8,13-8,15 (1H, m), 8,43(1H, s).

2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	375,4
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	375,2
Tiempo de Retención	2,1 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %

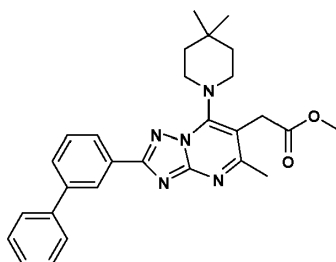
(continuación)

2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



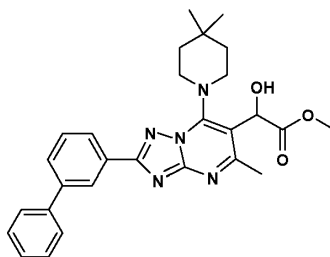
- 5 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-cloro-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. Una suspensión de 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (748 mg, 1,998 mmol) en tricloruro de fosforilo (15 ml, 1,998 mmol) se calentó a reflujo durante 16 h. Se concentró para retirar la mayor parte de cloruro de fosforilo, dejando un aceite, que se neutralizó cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> sat. a pH = ~7. Los precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío, proporcionando 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-cloro-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (720 mg, 1,741 mmol, rendimiento del 87 %). El producto en bruto se usó para la siguiente reacción directamente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,75(3H, s), 3,81(3H, s), 3,96(2H, s), 7,43-7,44 (1H, m), 7,49 - 7,52 (2H, m), 7,62-7,63 (1H, m), 7,74-7,78 (3H, m), 8,36-8,38 (1H, m), 8,65(1H, s).

2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	393,1
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	393,1
Tiempo de Retención	2,21 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



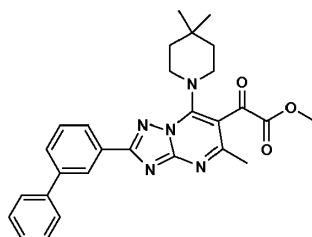
5 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo se preparó de forma similar como se ha descrito previamente para 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (6H, s), 1,64(4H, t, J = 5,6 Hz), 2,60 (3H, s), 3,54-3,55( 4H, m), 3,80 (3H, s), 3,83(2H, s), 7,41-7,42 ( 1H, m), 7,48 - 7,51(2H, m), 7,57-7,58 ( 1H, m), 7,73-7,75 ( 3H, m), 8,33-8,34 ( 1H, m), 8,65(1 H, s).

2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-hidroxi-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	470,6
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	470,4
Tiempo de Retención	2,47 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



10 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo se preparó de modo similar al que se ha descrito previamente para 2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (6H, s), 1,64(4H, t, J = 5,6 Hz), 2,70 (3H, s), 3,64-3,66( 4H, m), 3,84 (3H, s), 5,58(1H, s), 7,43-7,45( 1H, m), 7,49 - 7,51(2H, m), 7,59-7,61( 1H, m), 7,73-7,75 ( 3H, m), 8,32-8,33 ( 1H, m), 8,65(1 H, s).

<i>2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	486,3
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	486,4
Tiempo de Retención	2,0 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

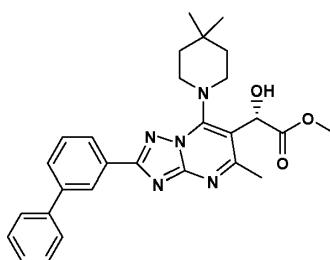


- 5 *2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo.* A una sol. de *2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo* (73 mg, 0,150 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (70,1 mg, 0,165 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 1 h, después se diluyó con etilo (5 ml), se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se purificó por Biotage (90 g, eluido en EtOAc al 3-32 %/Hexano), proporcionando *2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo* (61 mg, 0,124 mmol, rendimiento del 82 %).

<i>2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	484,6
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	484,4
Tiempo de Retención	2,1 min
Condición de CL	
Disolvente A	metanol al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %
Disolvente B	metanol al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %
% inicial de B	0
% final de B	100

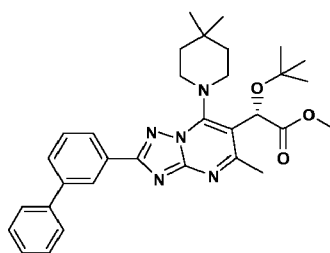
(continuación)

<i>2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo</i>	
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	metanol: Agua: TFA
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



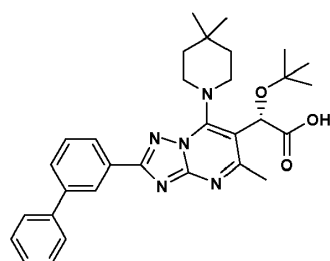
- 5 *2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo.* A una solución de color amarillo agitada de *2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo* (61 mg, 0,126 mmol) en Tolueno anhidro (6 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1,1 M/tolueno (0,046 ml, 0,050 mmol). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución de catecoborano 1 M/THF (0,177 ml, 0,177 mmol) durante 10 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C, se agitó durante 2 h más y se diluyó con EtOAc (100 ml) y sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por Biotage (EtOAc al 5-70 %/hexano), proporcionando *2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo* deseado (59 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 92 %).

<i>2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo</i>	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	486,6
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	486,4
Tiempo de Retención	2,42 min
Condición de CL	
Disolvente A	Acetonitrilo al 5 %: Agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	Acetonitrilo al 9 %: Agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	acetonitrilo: Agua: NH <sub>4</sub> OAc
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um



5 2-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5- in a metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo se preparó de una manera similar a ácido 2-terc-butoxi-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

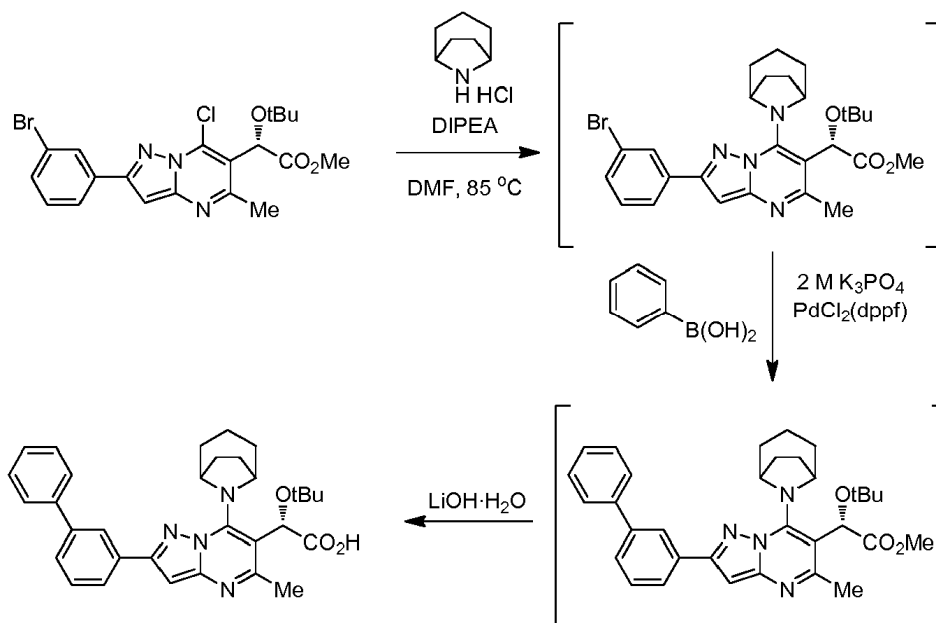
#### Ejemplo 42



10 **Ácido** (S)-2-(2-((1,1'-Bifenil)-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético se preparó de una manera similar al Ejemplo 37. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (6H, s), 1,28 (9H, s), 1,59-1,62 (2H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,94-3,95 (2H, m), 5,78 (1H, s), 7,41-7,42 (1H, m), 7,48 - 7,52 (2H, m), 7,62-7,63 (1H, m), 7,70-7,71 (2H, m), 7,73-7,74 (1H, m), 8,22-8,23 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m).

Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	
EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	528,3
EM (M+H) <sup>+</sup> Observ.	528,5
Tiempo de Retención	2,22 min
Condición de CL	
Disolvente A	Acetonitrilo al 5 %: Agua al 95 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
Disolvente B	Acetonitrilo al 9 %: Agua al 5 %: NH <sub>4</sub> OAc 10 mM
% inicial de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda	220
Par de Disolvente	acetonitrilo: Agua: NH <sub>4</sub> OAc
Columna	Phenomenex Luna 2,0 x 30 mm 3 um

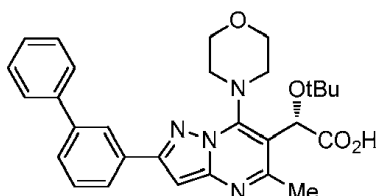
## Ejemplo 43



5 **Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-((1R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético:** A una solución de 2-(2-(3-bromofenil)-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (S)-metilo (50 mg, 0,107 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,54 ml) se le añadieron clorhidrato de 8-azabicyclo[3,2,1]octano (31 mg, 0,214 mmol, 2 equiv.) y DIPEA (0,075 ml, 0,428 mmol, 4 equiv.). La solución resultante se agitó a 85 °C durante 18 h. Se observó la conversión completa en pirimidil amina. Después, a esta solución se le añadieron ácido fenil borónico (30 mg, 0,250 mmol, 2,5 equiv.), fosfato potásico, 0,25 ml de una solución acuosa tribásica 2 M, 0,500 mmol, 4,7 equiv.), y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,010 mmol, 0,09 equiv.). La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. Tras la finalización de la reacción de Suzuki, la reacción temperatura se redujo a 60 °C. Se añadieron metanol (1 ml), agua (0,3 ml) y LiOH·H<sub>2</sub>O (24 mg, 1,00 mmol, 9 equiv.) y el calentamiento se continuó durante 2 h. Tras la finalización de la hidrólisis, la reacción se retiró del calor y se filtró a través de un filtro de jeringa. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm Fase Móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos al 100 % de B, proporcionando ácido (S)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-7-((1R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético (8,9 mg, rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,45 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 2,86 (s a, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s a, 1H), 1,92 (d, J = 13,7 Hz, 3H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H). CLEM (IEN, M+1): 525,4.

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el ejemplo XX.

## Ejemplo 44

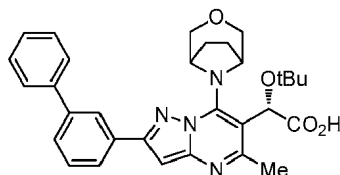


25 **Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-5-metil-7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,92 (s a, 4H), 3,79 (s a, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,19 (s, 9H). CLEM (IEN, M+1): 501,4.

30

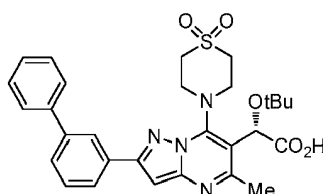


## Ejemplo 45



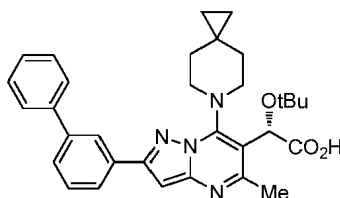
5 *Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,17 (s a, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 3,76 (s a, 2H), 3,08 - 3,01 (m, 2H), 2,57 (s a, 3H), 2,17 (s a, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,19 (s, 9H). CLEM (IEN, M+1): 527,4.

## Ejemplo 46



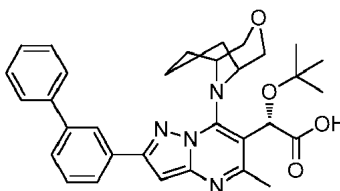
10 *Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,09 (s a, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,21 (s, 9H). CLEM (IEN, M+1): 549,4.

## Ejemplo 47

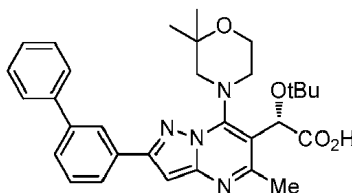


15 *Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,73 (s a, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,54 (s a, 1H), 2,52 (s a, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,44 (s a, 4H).  
20 CLEM (IEN, M+1): 524,4.

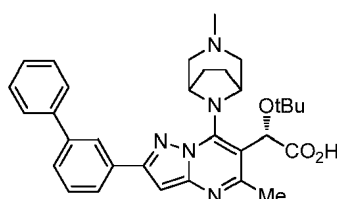
## Ejemplo 48



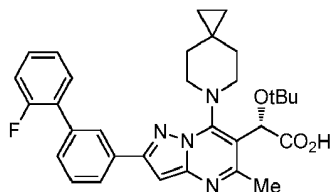
25 *Ácido (2S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-(3-oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,37 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 4,10 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,77 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 9H). CLEM (IEN, M+1): 541,4.

**Ejemplo 49**

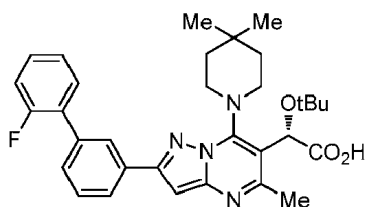
5 **Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-(2,2-dimetilmorfolino)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,79 (s a, 1H), 4,07 (s a, 2H), 3,87 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,52 (s a, 3H), 1,35 (s a, 6H), 1,18 (s, 9H). CLEM (IEN, M+1): 529,3.

**Ejemplo 50**

10 **Ácido (S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-5-metil-7-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,37 (s a, 1H), 2,91 - 2,69 (m, 6H), 2,46 (s a, 3H), 2,31 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,26 (s a, 3H), 2,11 (s a, 1H), 1,99 (s a, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,13 (s a, 9H). CLEM (IEN, M+1): 540,3.

**Ejemplo 51**

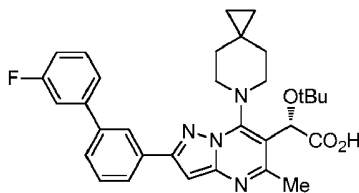
15 **Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 7,46 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (s a, 1H), 5,75 (s a, 1H), 3,64 - 3,60 (m, 4H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 3H), 1,90 (s a, 2H), 1,19 (s a, 9H), 0,42 (s a, 4H). CLEM (IEN, M+1): 543,3.

**Ejemplo 52**

20 **Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 7,45 (s a, 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,06 (s a, 1H), 5,73 (s a, 1H), 3,52 - 3,51 (m, 4H), 2,54 - 2,51 (m, 3H), 1,61 (s a, 2H), 1,48 (s a, 2H), 1,17 (s a, 9H), 1,08 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 545,3.

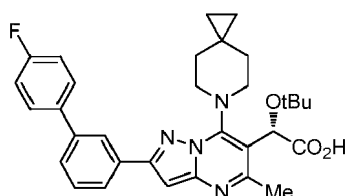
25

## Ejemplo 53



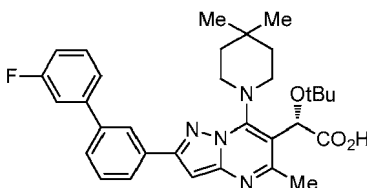
5 *Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(3'-fluoro-(1,1'-bifenil-3-il)-5-metil-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 4H), 7,24 (s a, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,67 (s a, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,52 (s a, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,19 (s a, 9H), 0,44 (s a, 4H). CLEM (IEN, M+1): 543,3.

## Ejemplo 54



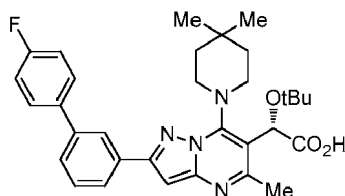
10 *Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (s a, 1H), 5,69 (s a, 1H), 3,36 (s a, 6H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,52 (s a, 3H), 1,19 (s a, 9H), 0,43 (s a, 4H). CLEM (IEN, M+1): 543,3.

## Ejemplo 55



15 *Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 4H), 7,24 (s a, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,72 (s a, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 4H), 2,52 (s a, 3H), 1,63 (s a, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,18 (s a, 9H), 1,11 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 545,3.

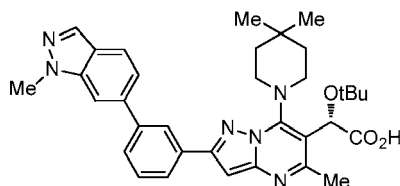
## Ejemplo 56



20 *Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,74 (s a, 1H), 3,34 - 3,31 (m, 4H), 2,52 (s a, 3H), 1,62 (s a, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,10 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 545,3.

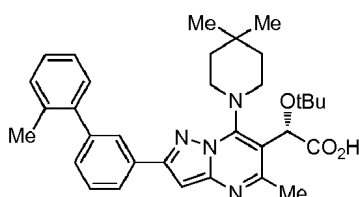
25

## Ejemplo 57



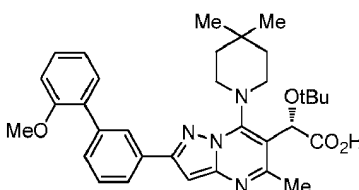
5 **Ácido** (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (s a, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,85 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (s a, 1H), 5,81 (s a, 1H), 4,13 (s a, 3H), 3,49 - 3,43 (m, 4H), 2,53 (s a, 3H), 1,64 (s a, 2H), 1,51 (s a, 2H), 1,19 (s a, 9H), 1,12 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 581,3.

## Ejemplo 58



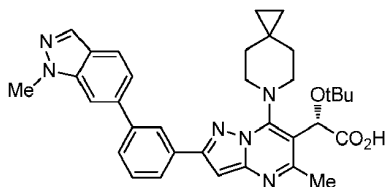
10 **Ácido** (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s a, 4H), 7,08 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 4H), 2,52 (s a, 3H), 2,30 (s a, 3H), 1,59 (s a, 2H), 1,48 (s a, 2H), 1,18 (s a, 9H), 1,07 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 541,3.

## Ejemplo 59



15 **Ácido** (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-2-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (s a, 1H), 7,01 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,37 (s a, 4H), 2,51 (s a, 3H), 1,61 (s a, 2H), 1,48 (s a, 2H), 1,17 (s a, 9H), 1,07 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 557,3.

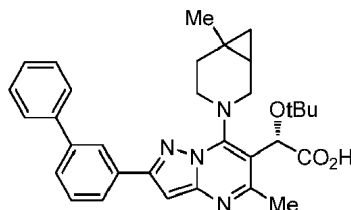
## Ejemplo 60



20 **Ácido** (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(5-metil-2-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)-7-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (s a, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 3H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,63 (s a, 1H), 4,14 (s a, 3H), 3,39 (s a, 4H), 2,52 (s a, 3H), 1,18 (s a, 9H), 0,44 (s a, 4H). CLEM (IEN, M+1): 579,3.

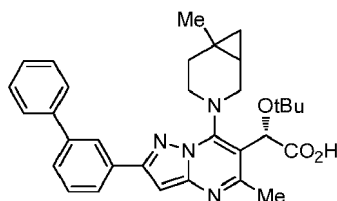
25

## Ejemplo 61



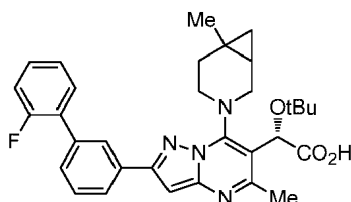
5 *Ácido (2S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-metil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,29 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,56 (s a, 1H), 4,47 - 3,76 (m, 4H), 2,50 (s a, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,26 - 1,10 (m, 14H), 0,75 (s a, 1H), 0,57 - 0,48 (m, 1H); CLEM (IEN, M+1): 525,3.

## Ejemplo 62



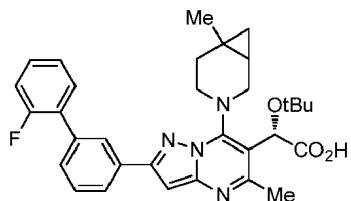
10 *Ácido (2S)-2-(2-([1,1'-Bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-metil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 5,78 - 5,72 (m, 1H), 3,83 - 3,64 (m, 4H), 2,50 (s a, 3H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,25 - 1,22 (m, 1H), 1,18 (s a, 12H), 1,02 - 0,96 (m, 1H), 0,79 - 0,74 (m, 1H), 0,62 - 0,55 (m, 1H); CLEM (IEN, M+1): 525,4.

## 15 Ejemplo 63

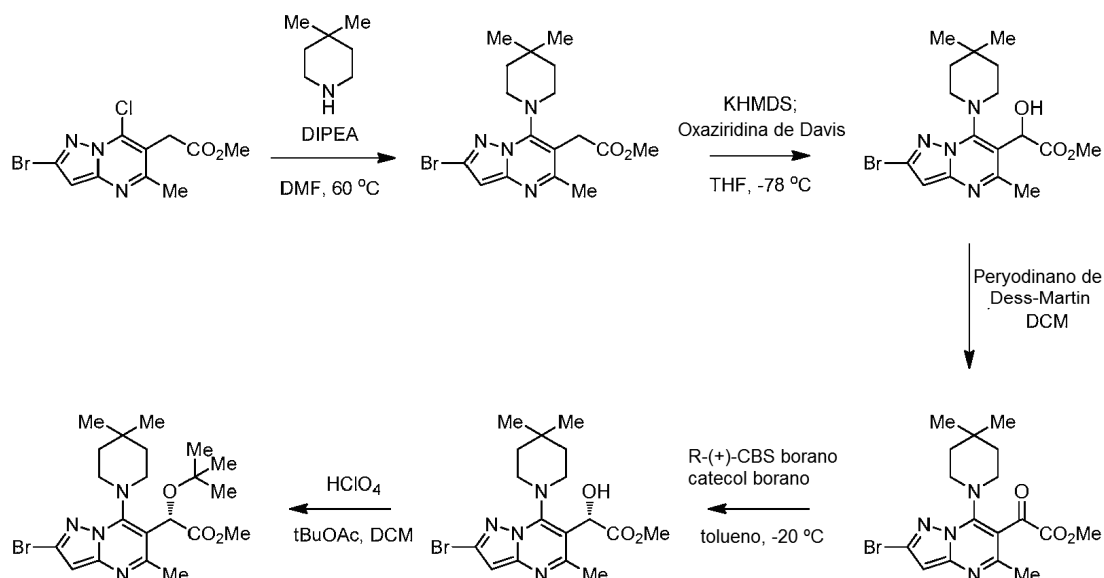


20 *Ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-metil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,47 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,51 (s a, 1H), 3,91 (s a, 4H), 2,50 (s a, 3H), 1,76 (s a, 1H), 1,28 - 1,07 (m, 14H), 0,72 (s a, 1H), 0,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H); CLEM (IEN, M+1): 543,27.

## Ejemplo 64



25 *Ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-metil-7-(6-metil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 - 8,12 (m, 1H), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 3H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,17 - 7,00 (m, 1H), 5,89 - 5,69 (m, 1H), 3,39 - 3,04 (m, 4H), 2,51 (s a, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,17 (s a, 13H), 1,02 - 0,92 (m, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 1H), 0,62 - 0,51 (m, 1H); CLEM (IEN, M+1): 543,27.



5 A una solución de 2-(2-bromo-7-cloro-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1,33 g, 4,18 mmol, 1 equiv.) en DMF (14 ml) se le añadieron clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0,75 g, 5,01 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (1,75 ml, 10,02 mmol, 2,4 equiv.). Después, la reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C. Tras la finalización, la reacción se retiró del calor, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexano), proporcionando 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino (1,50 g, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,53 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,41 (s a, 4H), 2,51 (s, H), 1,54 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,09 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 395,25.

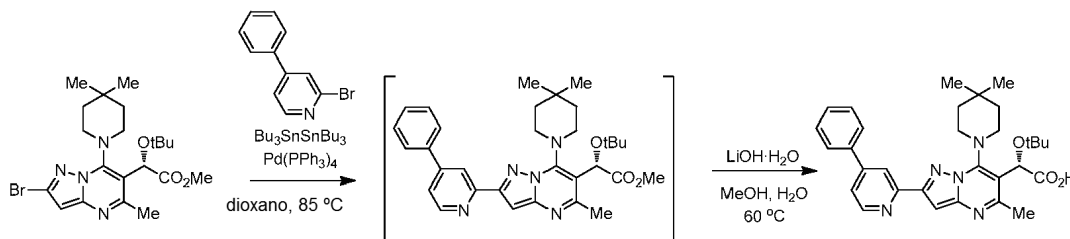
15 A una solución de 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de metilo (1,49 g, 3,79 mmol, 1 equiv.) en THF (38 ml) a -78 °C (IPA/CO<sub>2</sub>) se le añadió KHMDS (6,8 ml) de una solución 0,91 M en THF, 6,07 mmol, 1,6 equiv.). La reacción se volvió de color naranja oscuro. Después de 15 min, se añadió en una única porción 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (1,49 g, 5,69 mmol, 1,5 equiv.). La solución de reacción se oscureció significativamente y después se dejó agitar durante 30 min. Después, la reacción se retiró del baño de refrigeración, se interrumpió con una solución acuosa saturada de s NaHCO<sub>3</sub>, se añadió a agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/hexano), proporcionando 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo en forma de un sólido de color amarillo ceroso (1,28 g, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 (s, 1H), 5,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,57 - 1,53 (m, J = 3,8 Hz, 4H), 1,10 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 411,2.

25 A una solución de 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de metilo (1,28 g, 3,11 mmol, 1 equiv.) en DCM (16 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,85 g, 4,36 mmol, 1,4 equiv.). Después de 30 min, a la reacción se le añadió NHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50%/hexano), proporcionando 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (0,71 g, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,56 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,64 - 1,50 (m, 4H), 1,05 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 409,2.

35 A una solución de 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-oxoacetato de metilo (6,15 g, 15,03 mmol, 1 equiv.) en tolueno (200 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,2,3]oxazaborol (9,0 ml de una solución 1 M en tolueno, 9,02 mmol, 0,6 equiv.). La solución se enfrió a -25 °C (acetónitrilo/CO<sub>2</sub>) y se añadió catecol borano (8,7 ml de una solución al 50 % en tolueno, 36,1 mmol, 2,4 equiv.). La temperatura del baño de refrigeración se mantuvo entre -15 °C y -25 °C durante 4 h. La reacción después se diluyó con EtOAc (35 ml) y una solución acuosa al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 ml) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución inactivada se agitó durante 45 min y después se añadió a agua. Se extrajo con éter (x 3). Los extractos de éter combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70%/hexano), proporcionando 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo en forma de un vidrio de color amarillo pálido (5,68 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,58 (s, 1H), 5,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 - 3,14 (m muy ancho, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,60 - 1,54 (m, 4H), 1,11 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1): 411,05.

A una solución de 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (5,68 g, 13,81 mmol, 1 equiv.) en DCM (92 ml) y acetato de *t*-butilo (184 ml) se le añadió ácido perclórico al 70 % (3,3 ml, 55,2 mmol, 4 equiv.). La reacción se volvió de color amarillo pálido. Después de 3 h, la reacción se añadió muy cuidadosamente a una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-70%/hexano), proporcionando 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,8 g, 43 %) y se recuperó material de partida (3,0 g, 53 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,54 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,58 (s, 8H), 1,24 (s, 9H), 1,11 (s, 6H); CLEM (IEN, M+1):467,3.

### 10 Ejemplo 65

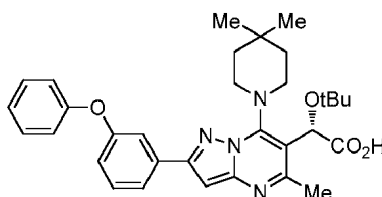


**Ácido (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(4-fenilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético:**

A una solución de 2-(2-bromo-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-metilo (0,050 g, 0,107 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1,0 ml) se le añadieron 2-bromo-4-fenilpiridina (0,030 g, 0,128 mmol, 1,2 equiv.), hexabutildiestannano (0,12 ml, 0,235 mmol, 2,2 equiv.), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,012 g, 0,011 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se calentó a 85 °C durante 72 h. Después, la temperatura de la reacción se redujo a 60 °C. Se añadieron metanol (1 ml), agua (0,3 ml), y LiOH·H<sub>2</sub>O (26 mg, 1,07 mmol, 10 equiv.) y el calentamiento se continuó durante 2 h. Tras la finalización de la saponificación, la reacción se retiró del calor y se filtró a través de un filtro de jeringa. La mezcla de reacción en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna auxiliar: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: agua con acetato amónico 20 mM; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 20 mM; Gradiente: 45-85 % de B durante 20 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min, proporcionando ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(4-fenilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético (3,5 mg, 6 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,72 (s a, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,65 (s a, 2H), 1,50 (s a, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,11 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 528,3.

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el ejemplo XX.

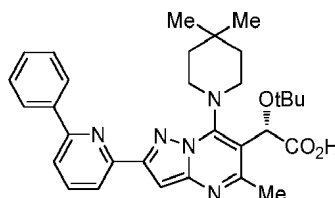
### 30 Ejemplo 66



**Ácido (S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(3-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.**

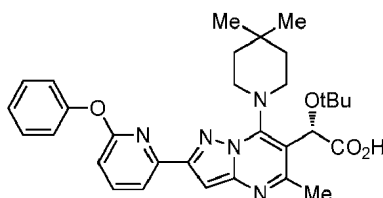
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 5,76 (s a, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,55 (s a, 2H), 1,44 (s a, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,01 (s, 6H). CLEM (IEN, M+1): 543,4.

### Ejemplo 67



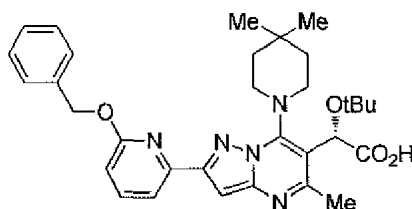
Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(6-fenilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,67 (s a, 1H), 2,52 (s a, 3H), 1,90 (s, 4H), 1,63 (s a, 2H), 1,43 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,74 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 528,3.

5 **Ejemplo 68**



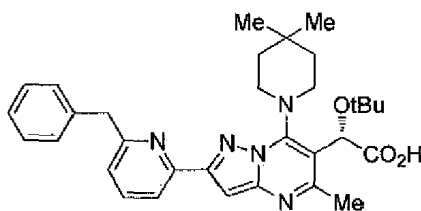
10 **Ejemplo 69**  
Ácido (S)-2-(terc-Butoxi)-2-(7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metil-2-(6-fenoxipiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,58 (s a, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 4H), 2,47 (s a, 3H), 1,58 (s a, 2H), 1,38 (s a, 2H), 1,14 (s a, 9H), 0,94 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 543,3.

**Ejemplo 69**



15 **Ejemplo 70**  
Ácido (S)-2-(2-(6-Benciloxi)piridin-2-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,66 - 3,64 (m, 4H), 2,55 - 2,51 (m, 3H), 1,60 (s a, 2H), 1,47 (s a, 2H), 1,16 (s, 9H), 1,06 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 558,3.

**Ejemplo 70**



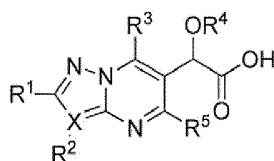
20 **Ejemplo 70**  
Ácido (S)-2-(2-(6-Bencilpiridin-2-il)-7-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 4H), 2,52 (s a, 3H), 1,60 (s a, 2H), 1,49 (s a, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,08 (s a, 6H). CLEM (IEN, M+1): 542,3.

25 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los sentidos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas.



## REIVINDICACIONES

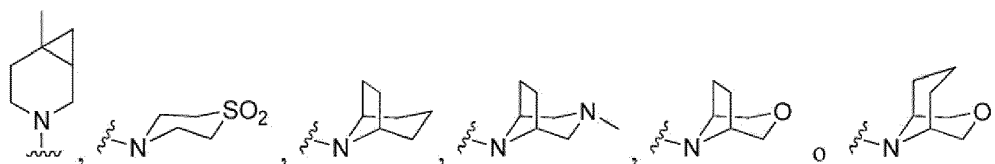
1. Un compuesto de Fórmula I



I

en la que:

- 5 X es C o N;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;  
 con la condición de que cuando X es C R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno o R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> sea hidrógeno, y cuando  
 X es N R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno;
- 10 R<sup>3</sup> es N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);  
 R<sup>4</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 15 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino,  
 homopiperazino, o homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;  
 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolino, isoindolino, tetrahidroisoquinolino, o decahidroisoquinolino, y  
 está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi,  
 haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;
- 20 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.2.0.], [4.3.0.], [4.4.0.], [4.5.0.], [4.6.0.], [5.2.0.], [5.3.0.], [5.4.0.],  
 [5.5.0.], [5.6.0.], [6.2.0.], [6.3.0.], [6.4.0.], [6.5.0.], [6.6.0.] espirocíclica;  
 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es



- 25 y  
 Ar<sup>1</sup> es fenilo, piridinilo, o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilo, bencilo, fenoxi, y benciloxi en la que  
 dicho fenilo, bencilo, fenoxi, y benciloxi está sustituido con 0-3 sustituyentes halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halocicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
- 30 o Ar<sup>1</sup> es tetralinilo, ((metil)indazolil)fenilo, o (benciloxi)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 35 X es C o N;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;  
 con la condición de que cuando X es C R<sup>1</sup> bien sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno o R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> sea hidrógeno, y  
 cuando X es N R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno;
- 40 R<sup>3</sup> es N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo;  
 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 45 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino,  
 homopiperazino, o homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;  
 o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolino, isoindolino, tetrahidroisoquinolino, o decahidroisoquinolino, y

está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;

o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.2.0.], [4.3.0.], [4.4.0.], [4.5.0.], [4.6.0.], [5.2.0.], [5.3.0.], [5.4.0.], [5.5.0.], [5.6.0.], [6.2.0.], [6.3.0.], [6.4.0.], [6.5.0.], [6.6.0.] espirocíclica; y

- 5 Ar<sup>1</sup> es fenilo o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, y halocicloalquilo; o Ar<sup>1</sup> es tetralinilo o (benciloxi)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- 10 X es C o N;  
R<sup>1</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno o Ar<sup>1</sup>;  
con la condición de que cuando X es C, R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno o R<sup>2</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> sea hidrógeno, y  
15 cuando X es N R<sup>1</sup> sea Ar<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea hidrógeno;  
R<sup>3</sup> es N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);  
R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, o  
20 homopiperazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido;  
o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o decahidroisoquinolinilo;  
o N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.4.0.], [5.2.0.], o [5.4.0.] espirocíclica; y  
Ar<sup>1</sup> es fenilo o bifenilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo,  
25 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, y halocicloalquilo;  
o Ar<sup>1</sup> es tetralinilo o (benciloxi)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es C, R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es N, R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

- 30 7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>4</sup> es t-butilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es metilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, o homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido.

- 35 10. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, o homopiperazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido.

- 40 11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, o decahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, carboxilo, o carboxamido.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) tomado en conjunto es una amina [4.2.0.], [4.3.0.], [4.4.0.], [4.5.0.], [4.6.0.], [5.2.0.], [5.3.0.], [5.4.0.], [5.5.0.], [5.6.0.], [6.2.0.], [6.3.0.], [6.4.0.], [6.5.0.], [6.6.0.] espirocíclica.

- 45 13. Una composición útil para tratar la infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para tratar la infección por VIH que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo.