

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 708**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2013 PCT/US2013/028903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13134142**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2013 E 13710940 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2822950**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

06.03.2012 US 201261607184 P

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

03.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHENG, ZHIZHEN BARBARA;
D'ANDREA, STANLEY;
LANGLEY, DAVID R. y
NAIDU, B. NARASIMHULU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 610 708 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

Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana

Antecedentes de la invención

5 La presente divulgación se refiere generalmente a compuestos, composiciones y sus usos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La presente divulgación proporciona nuevos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y estos compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.

10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad fatal caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad para luchar contra infecciones oportunistas que amenazan la vida. Las estadísticas recientes indican que tanto como 33 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, diciembre de 1998). Además del gran número de individuos ya afectados, el virus continúa propagándose. Los estimados desde 1998 señalan cerca de 6 millones de nuevas infecciones solamente ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 2,5 millones de muertes asociadas al VIH y al SIDA.

15 Hay actualmente un número de fármacos antivíricos disponible para combatir la infección. Estos fármacos pueden dividirse en clases basándose en la proteína vírica a la que se dirigen o su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, 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 nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa
20 que se comportan como imitadores de sustrato para detener la síntesis del ADNc vírico. Los inhibidores distintos de nucleósido de la transcriptasa inversa nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis del ADNc vírico a través de un mecanismo no competitivo. Efavirenz y maraviroc inhiben la entrada del virus a la célula hospedadora. Un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, Isentress®), también se ha aprobado para
25 usar 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 de VIH de diferentes clases.

Usados solos, estos fármacos son eficaces reduciendo la replicación vírica: sin embargo, el efecto es solamente temporal ya que el virus desarrolla rápidamente resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Sin embargo, la terapia de combinación se ha mostrado muy eficaz tanto reduciendo el virus como
30 suprimiendo la emergencia de resistencia en un número de pacientes. En los EE.UU., donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido drásticamente (Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furber, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y un gran número falla esta terapia. De hecho, los estudios
35 iniciales sugieren que aproximadamente un 30-50 % de los pacientes falla finalmente al menos un fármaco en la combinación supresora. El fallo del tratamiento en muchos casos está provocado por la emergencia de resistencia vírica. La resistencia vírica a su vez está provocada por la tasa de replicación del VIH-1 durante el transcurso de la infección combinada con la tasa de mutación vírica relativamente alta asociada a la polimerasa vírica y a la carencia de adherencia de individuos infectados por VIH tomando sus medicaciones prescritas. Claramente, hay una
40 necesidad de nuevos agentes antivíricos, preferentemente con actividad contra virus ya resistentes a los fármacos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen la seguridad mejorada y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los fármacos actualmente aprobados.

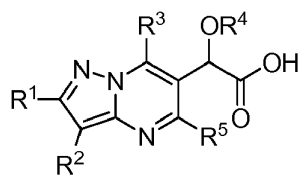
Se han desvelado compuestos que inhiben la replicación del VIH. Véase el documento WO2007131350, el documento WO2009062285, el documento WO2009062288, el documento WO2009062289, el documento
45 WO2009062308, el documento WO2010130034, el documento WO2010130842, el documento WO2011015641, el documento WO2011076765, el documento WO 2012/033735, el documento WO2012003497 y el documento WO2012003498.

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

Descripción de la invención

La presente invención abarca compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, sus composiciones farmacéuticas y su uso inhibiendo la integrasa de VIH y tratando aquellos infectados con VIH o SIDA.

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



I

donde:

R¹ es N(R⁶)(R⁷);

R² es hidrógeno, halo o alquilo;

5 R³ es alquilo, cicloalquilo, o Ar¹;

R⁴ es alquilo o haloalquilo;

R⁵ es alquilo;

10 R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (Ar²)alquilo, cicloalquilo, (alquil)cicloalquilo, (Ar²)cicloalquilo, (alquil)CO, (haloalquil)CO, ((cicloalquil)alquil)CO, (Ar²)CO, ((Ar²)alquil)CO, ((Ar²)alquil)OCO, ((Ar²)alquil)NHCO, o ((Ar²)alquil)COCO;

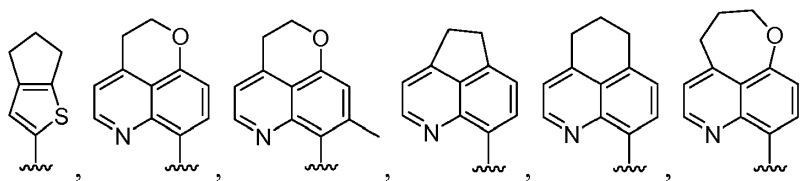
o R⁶ es ((trialquilsilil)alquil)OCO, (benciloxi)alquilCO, (fenoxialquil)CO, (isoindolinodionil)alquilCO, ((dialquil)cicloalcoxi)alquilCO, (fenoxialquil)CO, o (dihalobenzodioxolil)CO;

R⁷ es hidrógeno o alquilo;

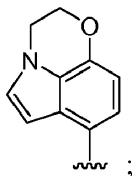
15 o N(R⁶)(R⁷) tomado en conjunto es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi; y

20 Ar¹ es fenilo, piridinilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftalenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo, indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, o benzotiazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenoxi, benciloxi, tioalquilo y acetamido;

o Ar¹ es



o



25 Ar² es fenilo, bifenilo, pirazolilo, indolilo, o fluorenonilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

30 R¹ es N(R⁶)(R⁷);

R² es hidrógeno;

R³ es Ar¹;

R⁴ es alquilo;

R⁵ es alquilo;

5 R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (Ar²)alquilo, cicloalquilo, (alquil)CO, ((cicloalquil)alquil)CO, (Ar²)CO, ((Ar²)alquil)CO, ((Ar²)alquil)OCO, ((Ar²)alquil)NHCO, o ((Ar²)alquil)COCO;

o R⁶ es ((trialquilsilil)alquil)OCO, (benciloxi)alquilCO, (fenoxialquil)CO, (isoindolinodionil)alquilCO, ((dialquil)cicloalcoxi)alquilCO, (fenoxialquil)CO, o (dihalobenzodioxolil)CO;

R⁷ es hidrógeno o alquilo;

10 o donde N(R⁶)(R⁷) tomado en conjunto es pirrolidinilo o piperidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;

Ar¹ es cromanilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenoxi, benciloxi, tioalquilo y acetamido; y

Ar² es fenilo, pirazolilo, indolilo, o fluorenonilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R² es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R³ es Ar¹.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R⁴ es alquilo.

20 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (Ar²)alquilo, cicloalquilo, (alquil)CO, ((cicloalquil)alquil)CO, (Ar²)CO, ((Ar²)alquil)CO, ((Ar²)alquil)OCO, ((Ar²)alquil)NHCO, o ((Ar²)alquil)COCO.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R⁶)(R⁷) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde N(R⁶)(R⁷) tomado en conjunto es pirrolidinilo o piperidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi.

30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar¹ es cromanilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenoxi, benciloxi, tioalquilo y acetamido.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar² es fenilo, pirazolilo, indolilo, o fluorenonilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, donde Ar² es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi.

Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente de variable, incluyendo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Ar¹ y Ar², puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente de variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de diferentes aspectos.

40 A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. "Alquilo" incluye un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 10 carbonos, más preferiblemente de 1 a 6 carbonos. "Alquilino" incluye un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 10 carbonos, más preferiblemente de 2 a 6 carbonos, con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" incluye 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 o entre múltiples paréntesis pretenden aclarar relaciones de unión para 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.

45 La invención incluye todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la

actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tal, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden fabricarse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, 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 sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

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.

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 ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención 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 de otro modo. 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.

Procedimientos biológicos

Inhibición de la replicación del VIH. Un virus NL-Rluc recombinante se construyó en el que una sección del gen nef de NL4-3 se reemplazó por el gen de la Luciferasa de *Renilla*. El virus NL-Rluc se preparó por co-transfección 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 de la proteína VSV G unido a un promotor LTR. Las transfecciones se realizaron a una relación 1:3 de pNLRLuc a pVSVenv en células 293T usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) de acuerdo con el fabricante, y el virus pseudotipo generado se valoró en células MT-2. Para los análisis de susceptibilidad, el virus valorado se usó para infectar células MT-2 en presencia del compuesto, y después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron para el crecimiento del virus por la cantidad de luciferasa expresada. Esto proporciona un procedimiento sencillo y fácil para cuantificar el grado de crecimiento del virus y en consecuencia, la actividad antivírica de los compuestos de ensayo. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI).

La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó por incubación en presencia de diluciones seriadas del compuesto. La concentración eficaz al 50 % (EC₅₀) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación de efecto medio donde $(Fa) = 1/[1 + (ED_{50}/\text{conc. fármaco})^m]$ (Johnson 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 en tres condiciones séricas, 10 % de FBS, 15 mg/ml de albúmina de suero humano/10 % de FBS o 40 % de suero humano/5 % de FBS, y los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de EC₅₀. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La actividad igual a se refiere a un compuesto que tiene una EC₅₀ ≤ 100 nM, mientras que B y C denotan compuestos que tienen una EC₅₀ entre 100 nM y 1 μM (B) o > 1 μM (C).

Tabla 1.

Ejemplo	Actividad	EC ₅₀ (μM)
1	C	2,48
2	A	
3	A	0,08
4	B	0,12
5	A	
6	A	
7	A	
8	B	
9	A	
10	A	
11	A	

(continuación)

Ejemplo	Actividad	EC ₅₀ (μM)
12	A	0,05
13	A	
14	A	
15	B	0,26
16	B	
17	A	
18	B	
19	A	
20	A	
21	A	
22	B	
23	B	0,17
24	A	
25	A	
26	A	
27	B	
28	A	
29	B	
30	nd	
31	A	
32	C	6,41
33	A	0,06
34	A	
35	A	
36	A	
37	A	
38	B	0,30
39	A	
40	A	
41	A	0,05
42	A	
43	A	
44	C	1,60
45	A	
46	C	2,57
47	A	
48	B	0,34
49	B	
50	A	0,06
51	B	
52	A	

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso

5 Los compuestos de la presente invención inhiben la replicación del VIH. En consecuencia, otro aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un

vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente humano.

Otro aspecto de la presente 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.

5 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente humano, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente distinto usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores distintos de nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibiciones de la generación o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.

10 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH.

15 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

20 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

25 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

30 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de la unión del VIH.

35 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de CCR5.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427.857, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de la generación o la maduración del VIH.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el inhibidor de la generación o la maduración del VIH es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

- Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose el menos un agente distinto usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH del grupo que consiste en nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores distintos de nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibiciones de la generación o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el agente es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es u la composición en la que agente es un inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la unión del VIH.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de CCR5.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el inhibidor de CCR5 se selecciona del grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, y UK-427.857, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de CXCR4.
- Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento en el que el inhibidor de CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que agente es un inhibidor de la generación o la maduración del VIH.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que inhibidor de la generación o la maduración del VIH es PA-457, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.
- “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 significan que los componentes son parte de una terapia antirretrovírica de combinación o una terapia antirretrovírica altamente activa (TARAA) como se entiende por los expertos en el campo del SIDA y de la infección por VIH.
- “Terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de agente requerida para proporcionar un beneficio significativo al paciente como se entiende por los expertos en el campo del SIDA y de la infección por VIH. En general, las metas del tratamiento son la supresión de la carga vírica, la restauración y la conservación de la función inmunológica, la calidad de vida mejorada y la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH.
- “Paciente” significa una persona infectada con el virus del VIH y adecuado para la terapia como se entiende por los expertos en el campo del SIDA y de la infección por VIH.
- “Tratamiento”, “terapia”, “régimen”, “infección por VIH”, “ARC”, “SIDA” y los términos relacionados se usan como se entiende por los expertos en el campo del SIDA y de la infección por VIH.

Los compuestos de la presente invención se dan generalmente como composiciones farmacéuticas comprendidas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella que se necesita para proporcionar un beneficio significativo al paciente. Los 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 excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y los vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg. Generalmente, otros agentes antirretrovíricos estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase clínicamente usada. Típicamente, este es 0,25-1000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas están normalmente en unidades de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitario de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes antirretrovíricos estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase clínicamente usada. Típicamente, este es 1-100 mg/ml.

La presente invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren los procedimientos oral y parenteral. Generalmente, el régimen de dosificación será similar a otros agentes antirretrovíricos clínicamente usados. Típicamente, la dosis diaria será 1-100 mg/kg de peso corporal al día. Generalmente, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando un juicio médico sólido.

La presente invención también abarca usos donde el compuesto se da en terapia de combinación. Esto es, el compuesto puede usarse junto con, pero separadamente de, otros agentes útiles tratando SIDA e infección por VIH. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la fusión de las células de VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores distintos de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la generación o la maduración, inmunomoduladores y antiinfectivos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de Fórmula I se dará generalmente en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal al día junto con otros agentes. Los otros agentes se darán generalmente en las cantidades terapéuticamente usadas. El régimen de dosificación específico, sin embargo, se determinará por un médico usando un juicio médico sólido.

35 Procedimientos sintéticos

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específica. La numeración de estructuras y la numeración de variables que se muestra en los esquemas sintéticos son distintas de, y no deben confundirse con, la estructura o la variable.

40 Procedimientos sintéticos

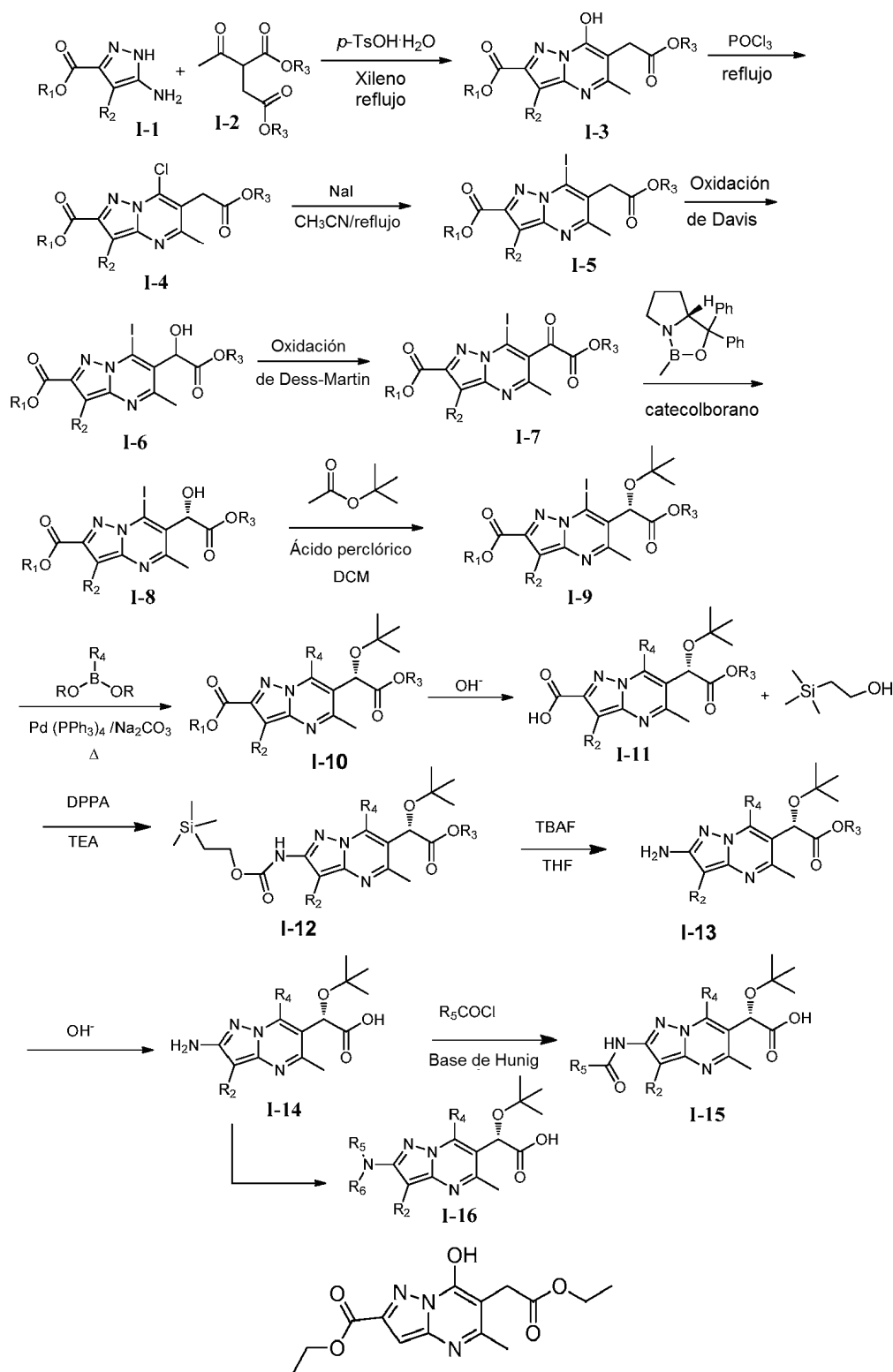
Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los de los siguientes esquemas y en la sección de realizaciones específica. La numeración de estructuras y la numeración de variables que se muestra en los esquemas sintéticos son distintas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

Las abreviaturas usadas en los esquemas y ejemplos siguen en general convencionales usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen como se indica a continuación: "KHMDs" para bis(trimetilsilil)amida potásica; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "HATU" para hexafluorofosfato de O-(t-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "MeOH" para metanol; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético, "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; "Et₂O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; y "DIEA" para diisopropiletilamina.

Las abreviaturas como se usan 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, "atm" para atmósfera,

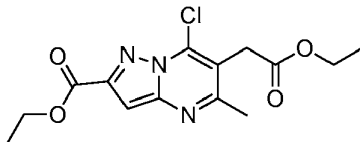
- "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para 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 familiares para un experto en la técnica.
- 5
- 10 Algunos compuestos pueden sintetizarse a partir de un heterociclo apropiadamente sustituido **I-1** de acuerdo con el Esquema I, el Compuesto **I-1** y **I-2** están disponibles en el mercado o se sintetizan por reacciones ya conocidas en la técnica. Los Intermedios **I-3** pueden prepararse mediante un procedimiento ya conocido en la técnica o como se expone en los ejemplos a continuación usando el compuesto **I-1** y el compuesto **I-2**. Los intermedios **I-3** se transforman convenientemente en los intermedios **I-5** a través de los intermedios **I-4** usando condiciones ya
- 15 conocidas por los expertos en la técnica. Los Intermedios **I-5** se oxidan para dar los intermedios **I-6** mediante reacciones ya conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, oxidación de Davis. Los intermedios **I-6** se oxidan para dar los intermedios **I-7** mediante condiciones ya conocidas, incluyendo, pero sin limitación, oxidación de Dess-Martin. Los intermedios **I-7** se reducen para dar los intermedios quirales **I-8** usando condiciones ya conocidas en presencia de ligandos quirales catalíticos. Los intermedios **I-8** se convierten en los intermedios **I-9** mediante
- 20 condiciones ya conocidas, incluyendo, pero sin limitación, acetato de terc-butilo y ácido perclórico. Los intermedios **I-9** se transforman convenientemente en los intermedios **I-10** usando condiciones ya conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el acoplamiento Suzuki entre los intermedios **I-9** y R₄B(OR)₂. Los reactivos de acoplamiento de boronato o ácido borónico están disponibles en el mercado o se preparan mediante reacciones ya conocidas por los expertos en la técnica (Sol. PCT WO20090662285). Los intermedios **I-10** se convierten
- 25 regioselectivamente en los intermedios **I-11** mediante procedimientos ya conocidos en la técnica. Los intermedios **I-11** se convierten convenientemente en los intermedios **I-12** mediante condiciones ya conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, DPPA y una base apropiada. Los intermedios **I-12** se transforman en los intermedios **I-13** usando condiciones ya conocidas por los expertos en la técnica. La hidrólisis de los intermedios **I-13** usando las condiciones ya conocidas por los expertos en la técnica proporcionaron los ácidos carboxílicos **I-14**. Los
- 30 intermedios **I-14** se transformaron en los compuestos finales **I-15** mediante condiciones ya conocidas en la bibliografía. Además, los intermedios **I-14** también pueden transformarse en el compuesto final **I-16** mediante alquilación reductora usando condiciones ya conocidas por los expertos en la técnica.
- Los compuestos descritos en el presente documento se purificaron por los procedimientos ya conocidos por los expertos en la técnica mediante cromatografía en columna de fase normal sobre columna de gel de sílice usando un
- 35 sistema de disolvente apropiado descrito. Todas las purificaciones por HPLC preparativa mencionadas en esta sección de experimentación se realizaron en una elución en gradiente sobre una columna Sunfire Prep C18 ODB (5 μm; 19 x 100 mm) o una columna Waters Xbridge (5 μM; 19 x 100 mm) usando las siguientes fases móviles. Para la columna SunFire, la fase móvil A: 9:1 de H₂O/acetonitrilo con NH₄OAc 10 mM, y la fase móvil B:A: 9:1 de acetonitrilo/H₂O con: NH₄OAc 10 mM. Para la columna Waters Xbride, la fase móvil A: agua con NH₄OAc 20 mM y la
- 40 fase móvil B: 95:5 de MeOH/H₂O con NH₄OAc 20 mM.

Esquema I.

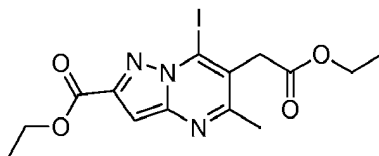


5 6-(2-Etoxi-2-oxoetil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. Una suspensión de 5-amino-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (35,5 g, 229 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 2008015271), 2-acetilsuccinato de dietilo (51,2 ml, 275 mmol) y TsOH·H₂O (0,218 g, 1,144 mmol) en o-xileno (500 ml) se calentó a reflujo usando un condensador Dean-Stark durante 5 h. (Nota: La suspensión se convirtió en una solución homogénea transparente y después de aproximadamente 15 min, un sólido de color amarillo comenzó a eliminarse

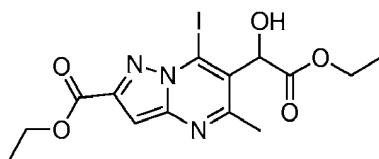
por precipitación de la solución). Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con hexanos (250 ml), se filtró, se lavó con hexanos y se secó, proporcionando 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (53 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 308,04.



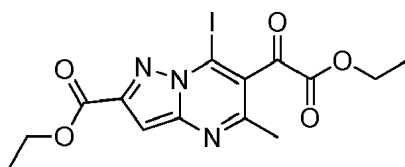
7-Cloro-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. Una mezcla de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (25 g, 81 mmol), y N,N-dimetilanilina (20,6 ml, 163 mmol) en POCl₃ (100 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h. Después, la reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío hasta la mitad del volumen. Se vertió en una gran cantidad de hielo-agua y se agitó durante 20 min. Los precipitados se formaron y se recogieron por filtración. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (1 l) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el producto en bruto se trituró con EtOAc/hexano, proporcionando 7-cloro-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (22 g, 67,5 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 4,52 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 326,2.



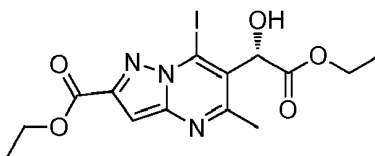
6-(2-Etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. Se suspendieron 7-cloro-6-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (5 g, 15,35 mmol) y yoduro sódico (9,20 g, 61,4 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. En este punto, el análisis por CLEM indicó la finalización de la reacción y la aparición del producto deseado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y Na₂S₂O₃ acuoso. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo/hexano, proporcionando 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (5,7 g, 13,7 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 418,2.



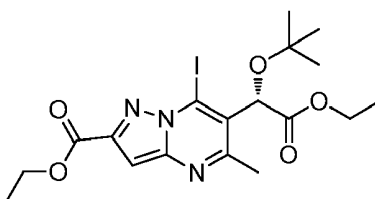
6-(2-Etoxi-1hidroxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. A una solución agitada de KHMDS 0,9 M/THF (39,1 ml, 35,2 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió una solución en THF (50 ml) de 6-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (11,3 g, 27,1 mmol) durante el transcurso de 5 min. Después de 30 min, a la mezcla de reacción de color rojo se le añadió una solución en THF (50 ml) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (9,20 g, 35,2 mmol) y la agitación continuó durante 30 min más a -78 °C. Después, la mezcla de reacción de color naranja resultante se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido. Este sólido se trituró con una pequeña cantidad de acetato de etilo y los sólidos se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron a alto vacío, proporcionando 6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (7,3 g, 16,85 mmol, rendimiento del 62,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 1H), 5,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,52 (cd, J = 7,1, 1,2 Hz, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 3,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 434,1.



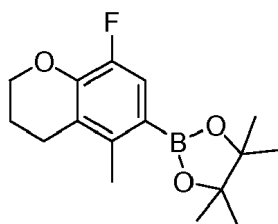
5 6-(2-Etoxi-2-oxoacetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo. A una mezcla de 6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (3,7 g, 6,41 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (2,72 g, 6,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-70 %/hexano), proporcionando el 6-(2-etoxi-2-oxoacetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo deseado (2,5 g, 5,8 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H), 4,50 (dc, J = 14,5, 7,1 Hz, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 431,87.



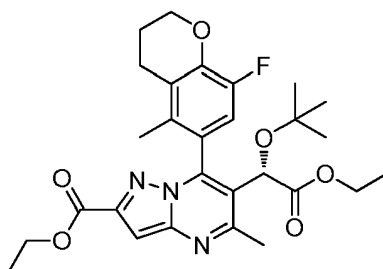
10 6-(2-Etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo. A una solución de color amarillo agitada de 6-(2-etoxi-2-oxoacetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (6,4 g, 14,8 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se le añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol 1,1 M/tolueno (5,40 ml, 5,94 mmol). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución de catecolborano al 50 %/tolueno (5,09 ml, 20,78 mmol) durante el transcurso de 10 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C y se agitó durante 2 h más, después se diluyó con EtOAc (600 ml) y Na₂CO₃ ac. sat. (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-100 %/hexano), proporcionando el 6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo deseado (5,3 g, 12,2 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (s, 1H), 5,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,52 (cd, J = 7,1, 1,1 Hz, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 3,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 434,2.



25 6-(1-(terc-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo. A una solución agitada de 6-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo (5,3 g, 12,2 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) y acetato de t-butilo (105 ml) a ta se le añadió ácido perclórico (3,15 ml, 36,7 mmol). El matraz de reacción se cerró herméticamente. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, dando un líquido de color amarillo. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando (EtOAc al 10-50 %/Hex como eluyente), proporcionando el 6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo deseado (4,5 g, 8,28 mmol, rendimiento del 67,7 %) en forma de un aceite viscoso. Además, se recuperaron 700 mg de material de partida. RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 490,0.

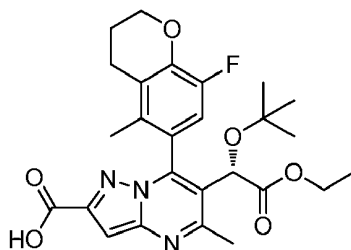


2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento conocido como se describe en la referencia WO 2009/062285.



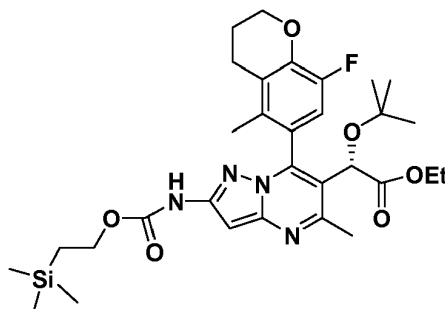
6-((S)-1-(*tert*-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato.

Una mezcla de 6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-yodo-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de (S)-etilo (4,5 g, 9,20 mmol), 2-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,22 g, 11,04 mmol) y Na₂CO₃ 2 N (9,20 ml, 18,39 mmol) en DMF (100 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con N₂ durante 30 min. Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,744 g, 0,644 mmol) y la reacción se lavó abundantemente con N₂ durante 15 min más. Después, la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. En este punto, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-60 %/hexano), proporcionando 6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (4 g, 7,58 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de una mezcla de atropisómeros (estaba presente aprox. el 10 % del atropisómero secundario). RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,41 (cd, *J* = 7,1, 3,1 Hz, 2H), 4,35 (dd, *J* = 5,2, 4,0 Hz, 2H), 4,14 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,19 (m, 4H), 1,18 (s, 9H). CLEM (M+H) = 528,4.



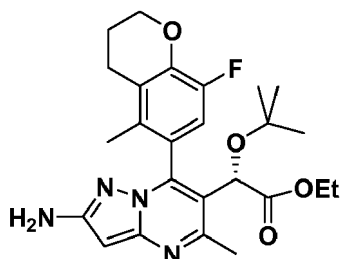
Ácido 6-((S)-1-(*tert*-Butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-1-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico.

A una solución de 6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (4 g, 6,07 mmol) en THF (40 ml) se le añadió NaOH 1 N (6,07 ml, 6,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. En este punto, el análisis por CLEM indicó aproximadamente un 70 % de conversión, por lo que se añadió más cantidad de NaOH 1 N (2,5 ml, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más. En este punto, el análisis por CLEM indicó la progresión de la reacción (conversión ~90 %) junto con pequeñas cantidades de di-ácido. Después, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se acidificó con HCl 1 N (10 ml). Esta solución acuosa se extrajo con éter (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando ácido 6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (2,7 g, 5,41 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,20 (dd, *J* = 6,3, 4,1 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,24-1,20 (m, 3H), 1,18 (s, 9H). CLEM (M+H) = 500,4.

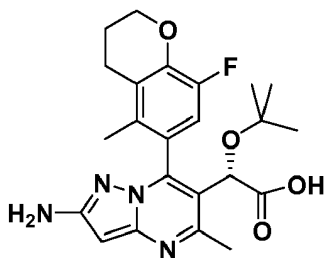


2-*tert*-Butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (2S)-etilo. Una mezcla de ácido 6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (3,40 g, 5,79 mmol), difenilfosforil azida (1,50 ml, 6,94 mmol), 2-(trimetilsilil)etanol (1,66 ml, 11,6 mmol), trietilamina (0,968 ml, 6,94 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo

durante 16 h. Después, se concentró al vacío. El residuo se purificó por biotage eluyendo con EtOAc al 20 %/hexano para aislar 2,5 g (70 %) de 2-terc-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (2S)-etilo en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,84-2,63 (m, 5H), 2,18 (m., 2H), 1,84 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,05 (m, 2H), 0,07 (s, 9H). CLEM (M+H) = 615,4.



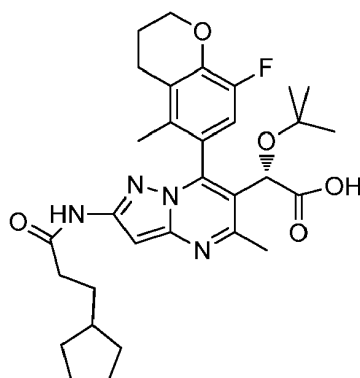
2-(2-Amino-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacetato de (2S)-etilo. Una mezcla de 2-terc-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetato de (2S)-etilo (2,3 g, 3,74 mmol), TBAF 1 M (4,49 ml, 4,49 mmol) en THF (20 ml) se agitó a ta durante 3 h. Después, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, produciendo 1,5 g (85 %) de 2-(2-amino-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-etilo en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo durante un día. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,87 (d, J = 10,56 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,33 (t, J = 5,04 Hz, 2H), 4,08-4,14 (m, 4H), 2,76 (t, J = 6,38 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,16 (s, 9H). CLEM (M+H) = 471,36.



Ejemplo 1

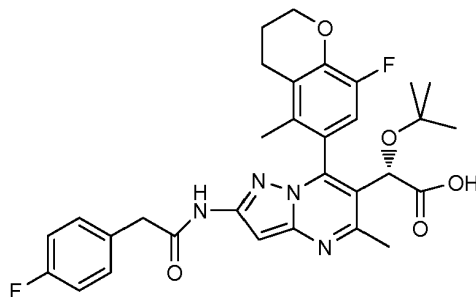
Ácido (2S)-2-(2-amino-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacético. Una mezcla de 2-(2-amino-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de (2S)-etilo (1,20 g, 2,55 mmol), NaOH 1 N (3,83 ml, 3,83 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a ta durante 16 h. El análisis por CLEM indicó una pequeña cantidad de material de partida restante, por lo tanto, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. En este momento, el análisis por CLEM indicó que la hidrólisis del éster estaba completa. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se ajustó a pH = 4 usando HCl 1 N. Se formó un precipitado de color blanco y se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío, obteniendo ácido (2S)-2-(2-amino-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético (1,06 g, 2,16 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (d, J = 10,56 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,26-4,35 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,11-2,18 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,21 (s, 9H). CLEM (M+H) = 443,23.

Procedimiento general para la preparación de amidas y carbamatos: Una mezcla de ácido (2S)-2-(2-amino-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético (22 mg, 0,050 mmol), cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo (8,79 mg, 0,055 mmol), base de Hunig (0,026 ml, 0,15 mmol) en THF (2 ml) se agitó a ta durante 16 h. Después, se concentró al vacío y se purificó por HPLC prep. (TFA/MeOH), las fracciones deseadas se combinaron y se ajustaron a pH = 6 usando unas gotas de NaOH 1 N. Después, el residuo se acidificó a pH = 4 usando unas gotas de HCl 1 N. Esta solución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, obteniendo (10 mg, 35 %) de ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(3-ciclopentilpropanamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético en forma de un sólido de color blanco.

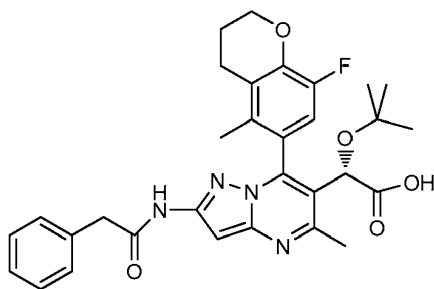
**Ejemplo 2**

5 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(3-ciclopentilpropanamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,95 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,43-4,26 (m, 2H), 2,75 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,85-0,90 (m, 11H), 1,22 (s, 9H). CLEM (M+H) = 567,38.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente usando el Ejemplo 1 y el reactivo de acilación apropiado.

10 **Ejemplo 3**

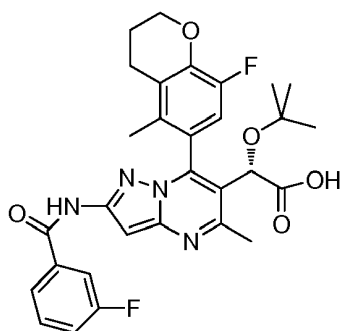
Ácido (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-(4-fluorofenil)acetamido)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,81-2,63 (m, 5H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,24-1,16 (s, 9H). CLEM (M+H) = 579,4.



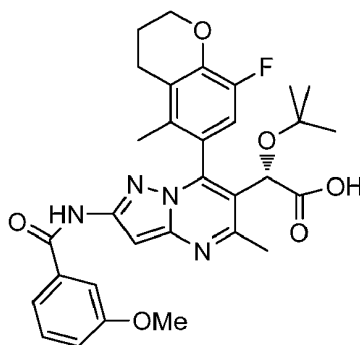
15

Ejemplo 4

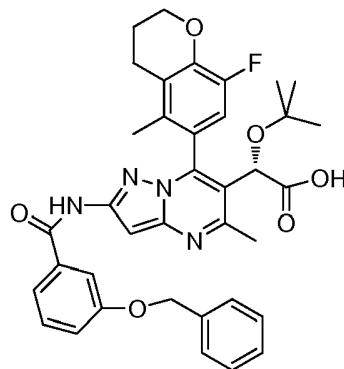
20 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(2-fenilacetamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,75-2,66 (m, 5H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). CLEM (M+H) = 561,30.

**Ejemplo 5**

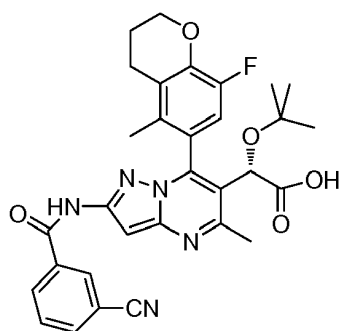
5 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-fluorobenzamido)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,06-4,91 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 2,73 (s, 5H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,19 (s, 9H). CLEM (M+H) = 565,40.

**Ejemplo 6**

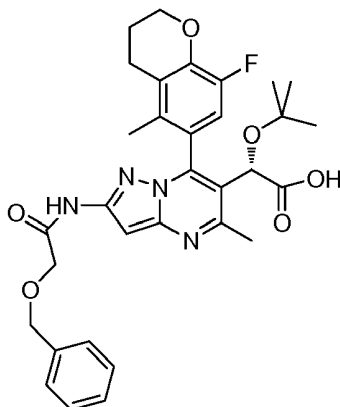
10 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-metoxibenzamido)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,88 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,74 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,22 (s, 9H). CLEM (M+H) = 577,36.

**Ejemplo 7**

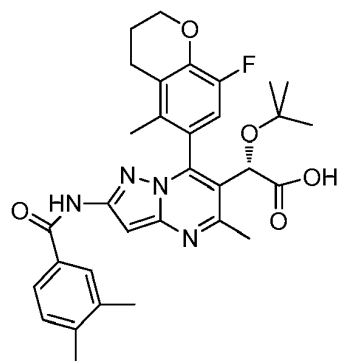
15 **Ácido** (2S)-2-(2-(3-(benciloxi)benzamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-terc-butoxiacético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,51-7,34 (m, 7H), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,74 (m, 5H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,23 (s, 9H). CLEM (M+H) = 653,31.

**Ejemplo 8**

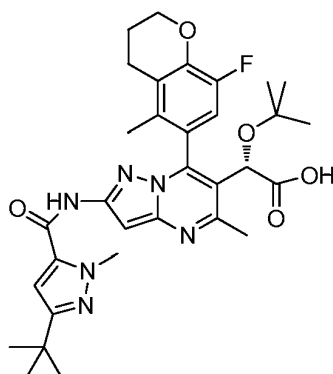
5 **Ácido** (2*S*)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(3-cianobenzamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 6,85 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,33 (s a, 2H), 2,77 (s a, 5H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,91 (s a, 3H), 1,22 (s a, 9H). CLEM (M+H) = 572,27.

**Ejemplo 9**

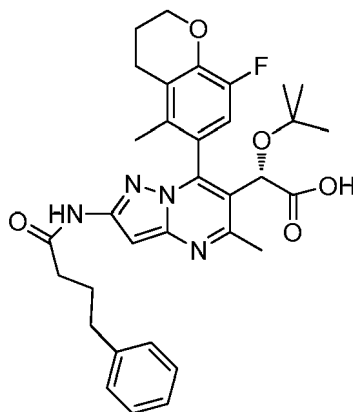
10 **Ácido** (2*S*)-2-(2-(2-(benciloxi)acetamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-*tert*-butoxiacético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,74 (m, 5H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). CLEM (M+H) = 591,32.

**Ejemplo 10**

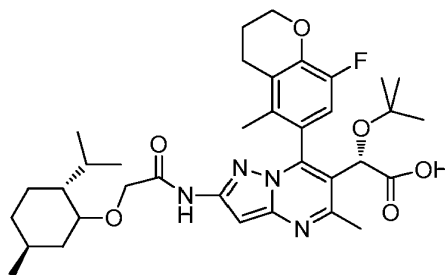
15 **Ácido** (2*S*)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(3,4-dimetilbenzamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 2,74 (s, 5H), 2,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). CLEM (M+H) = 575,33.

**Ejemplo 11**

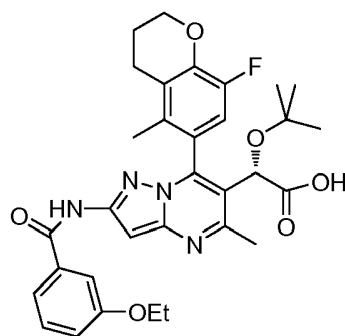
5 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(3-*tert*-butil-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,76 (s, 5H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,22 (s, 9H). CLEM (M+H) = 607,36.

**Ejemplo 12**

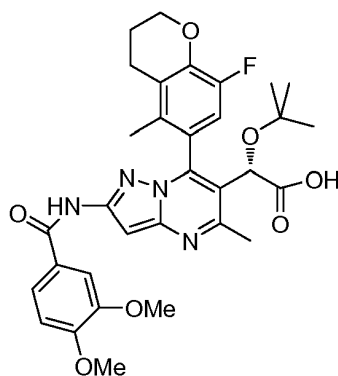
10 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(4-fenilbutanamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s a, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H), 6,90-6,83 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 2,72 (m, 7H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,21 (s, 9H). CLEM (M+H) = 589,30.

**Ejemplo 13**

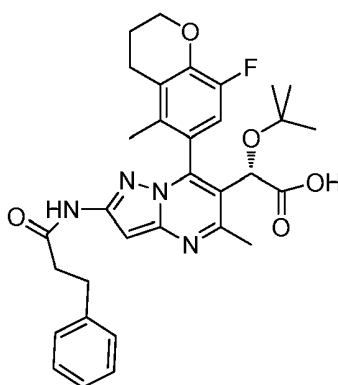
15 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(2-((2R,5S)-2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)acetamido)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s a, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,98-6,85 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 5H), 2,17 (s a, 3H), 2,04 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,91 (s a, 3H), 1,67 (s a, 2H), 1,45-1,13 (m, 11H), 1,05-0,83 (m, 9H), 0,81-0,72 (m, 3H). CLEM (M+H) = 639,49.

**Ejemplo 14**

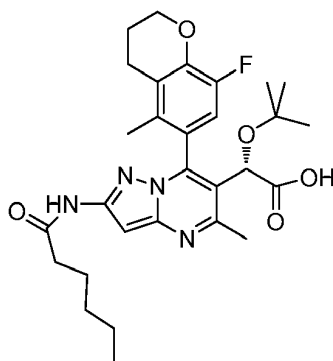
- 5 *Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(3-etoxibenzamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,44-7,30 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 4,10 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 5H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). CLEM (M+H) = 591,5.

**Ejemplo 15**

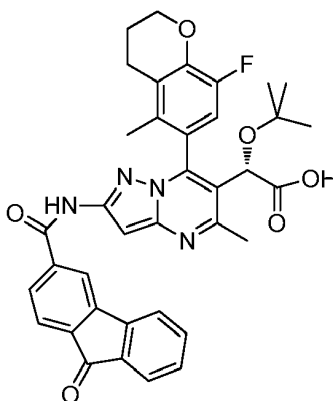
- 10 *Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(3,4-dimetoxibenzamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,77-7,63 (m, 2H), 7,08 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,73 (s a, 1H), 4,26 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 2,79-2,63 (m, 5H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). CLEM (M+H) = 607,44.

**Ejemplo 16**

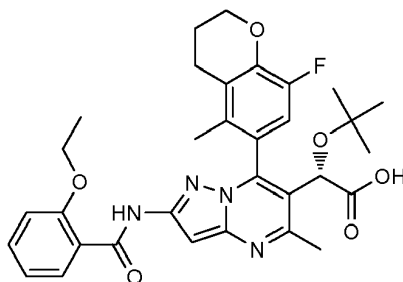
- 15 *Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(3-fenilpropanamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,25 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 7H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). CLEM (M+H) = 575,4.

**Ejemplo 17**

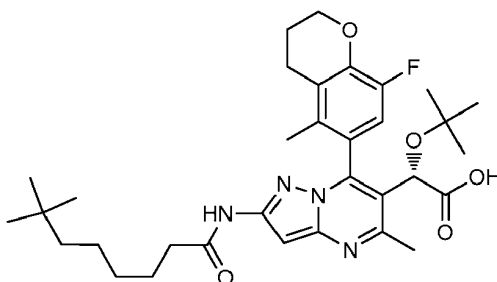
5 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-hexanamido-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 7,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 2,65 (s, 5H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 1,07 (s, 9H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 541,47.

**Ejemplo 18**

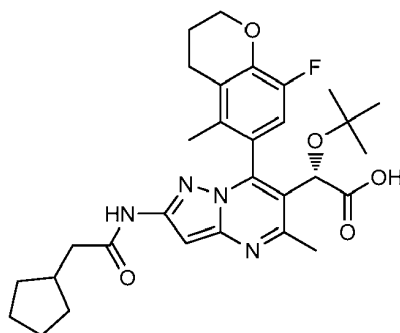
10 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(1-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(9-oxo-9H-fluoreno-3-carboxamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 3H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,31-4,12 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). CLEM (M+H) = 649,48.

**Ejemplo 19**

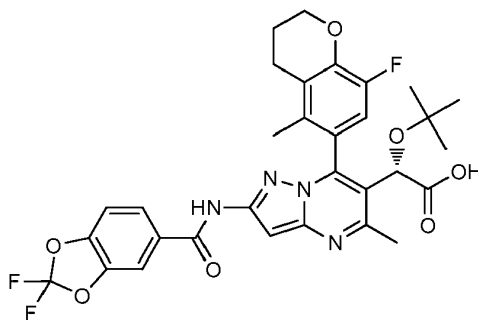
15 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(2-etoxibenzamido)-1-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,78-2,59 (m, 5H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,32-1,27 (m, 3H), 1,08 (s, 9H). CLEM (M+H) = 591,45.

**Ejemplo 20**

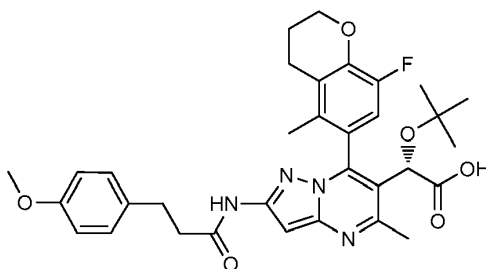
5 *Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(7,7-dimetiloctanamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33-10,17 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,31-4,19 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 5H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,79 (s a, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H), 1,27-1,09 (m, 7H), 1,07 (s, 9H), 0,94 (m, 1H), 0,89-0,67 (m, 9H). CLEM (M+H) = 597,57.

**Ejemplo 21**

10 *Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(2-ciclopentilacetamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 7,04 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,25 (s a, 2H), 2,74-2,61 (m, 5H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,20 (dt, J = 15,2, 7,5 Hz, 1H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,07 (s, 9H). CLEM (M+H) = 553,43.

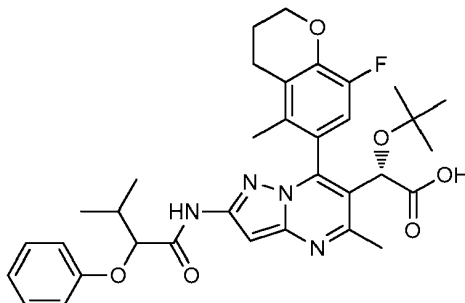
**Ejemplo 22**

15 *Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético.* RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 5H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). CLEM (M+H) = 627,40.

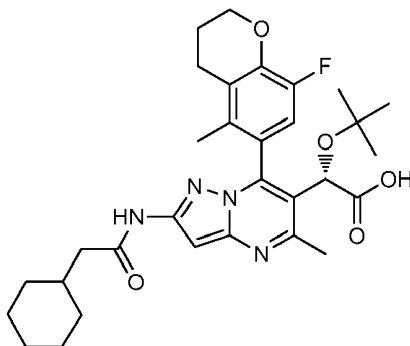


Ejemplo 23

Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,87-6,75 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,73-2,61 (m, 5H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,06 (s, 9H). CLEM (M+H) = 605,46.

**Ejemplo 24**

Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(3-metil-2-fenoxibutanamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Una mezcla de dos diastereómeros. CLEM (M+H) = 619,50.

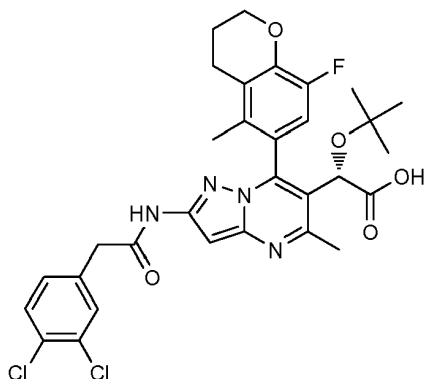


10

Ejemplo 25

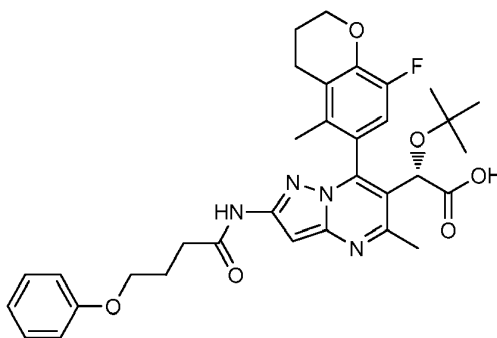
Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(2-(2-ciclohexilacetamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 7,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,25 (s a, 2H), 2,74-2,61 (m, 5H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 5H), 1,27-1,08 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,97-0,86 (m, 2H). CLEM (M+H) = 567,49.

15

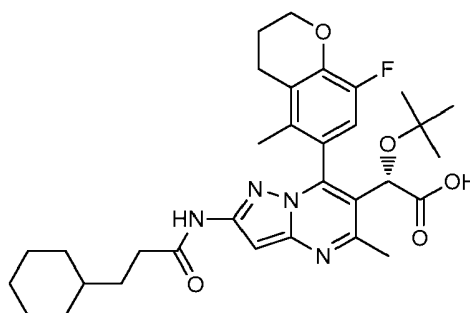
**Ejemplo 26**

Ácido (2S)-2-terc-butoxi-2-(2-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,88-6,73 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,35-4,18 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,79-2,62 (m, 5H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). CLEM (M+H) = 629,39.

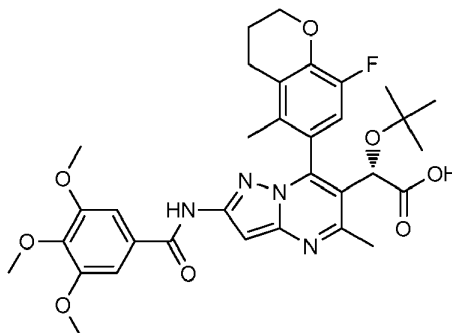
20

**Ejemplo 27**

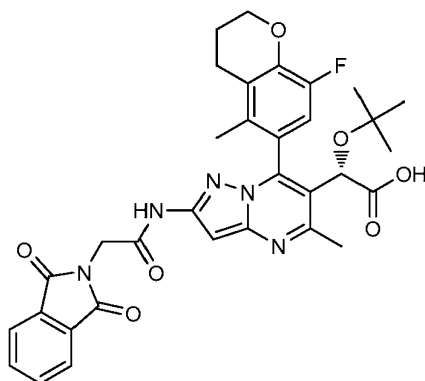
5 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-5-metil-2-(4-fenoxibutanamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,23 (s a, 2H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,72-2,61 (m, 5H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,08-0,98 (m, 9H). CLEM (M+H) = 605,47.

**Ejemplo 28**

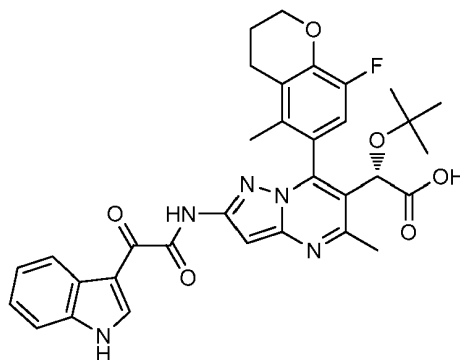
10 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(3-ciclohexilpropanamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)acético. CLEM (M+H) = 581,51.

**Ejemplo 29**

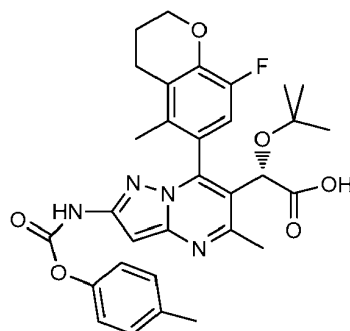
15 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,10 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,73-2,63 (m, 5H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,07 (s, 9H) CLEM (M+H) = 637,5.

**Ejemplo 30**

5 **Ácido** (2S)-2-*tert*-butoxi-2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)acético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,08 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (s a, 2H), 2,74-2,63 (m, 5H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). CLEM (M+H) = 630,4.

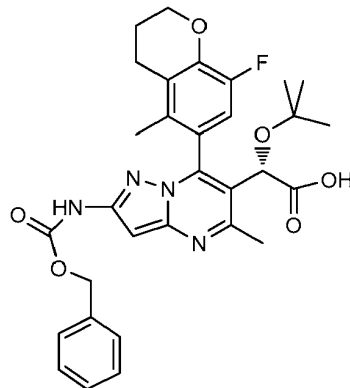
**Ejemplo 31**

10 **Ácido** (2S)-2-(2-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxoacetamido)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-yl)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-yl)-2-*tert*-butoxiacético. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,37 (s a, 1H), 11,24 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,28 (ddd, J = 7,2, 5,4, 1,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,70 (m, 5H), 2,14-1,98 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). CLEM (M+H) = 614,43.

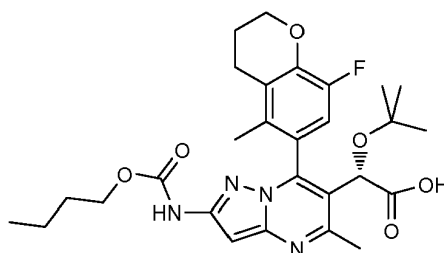


Ejemplo 32

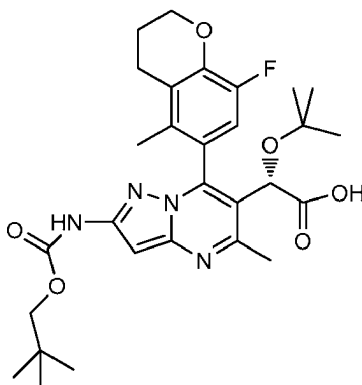
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((p-toliloxi)carbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 577,29.

5 **Ejemplo 33**

Ácido (2S)-2-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético. CLEM (M+H) = 577,3.

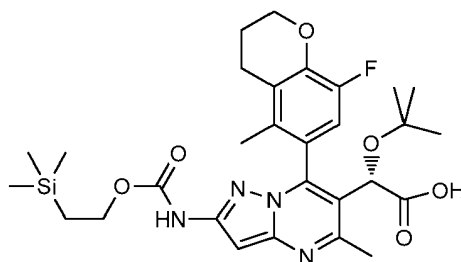
**Ejemplo 34**

10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-((butoxicarbonil)amino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 543,31.

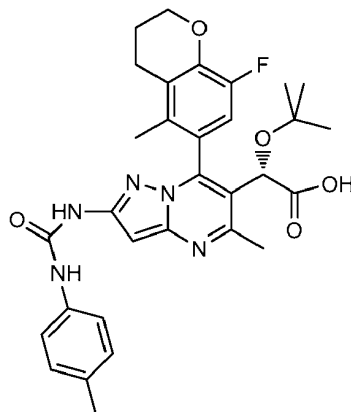
**Ejemplo 35**

15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((neopentiloxi)carbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 557,22.

Se prepara de acuerdo con el procedimiento anterior para el Ejemplo 1.

**Ejemplo 36**

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 587,6.

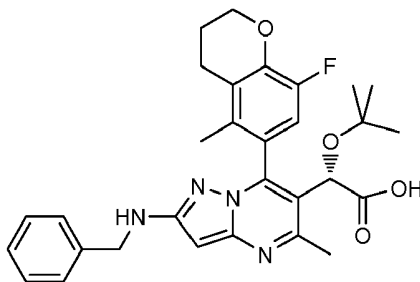


5

Ejemplo 37

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(1-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(3-(p-tolil)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Una mezcla del Ejemplo 1 (22 mg, 0,050 mmol), 1-isocianato-4-metilbenceno (7,28 mg, 0,055 mmol), base de Hunig (0,026 ml, 0,149 mmol) en THF (2 ml) se agitó a ta durante 16 h. Después, se concentró y se purificó por HPLC prep. (TFA/MeOH). Las fracciones se combinaron y se ajustaron a pH = 6 usando NaOH 1 N. El residuo se ajustó pH = 3-4 añadiendo 1-2 gotas de HCl 1 N. Después, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró, obteniendo el Ejemplo (18 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM (M+H) = 576,31.

10

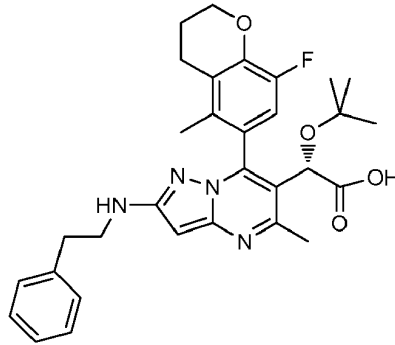
**Ejemplo 38**

Ácido (2S)-2-(2-(benzilamino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético. Una mezcla del Ejemplo 1 (20 mg, 0,045 mmol), benzaldehído (5,28 mg, 0,050 mmol), ácido acético (0,013 ml, 0,226 mmol) y NaCNBH₃ (14,20 mg, 0,226 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 16 h. Después, se concentró y se purificó por HPLC prep. para aislar el Ejemplo 38 (15 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-CDCl₃, CL-EM: coherente con el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, J = 4,4 Hz, 5H), 6,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 2,83 - 2,58 (m, 5H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). CLEM (M+H) = 533,38.

15

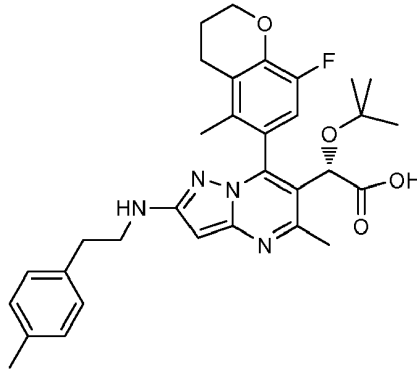
20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito anteriormente usando un aldehído apropiado.



Ejemplo 39

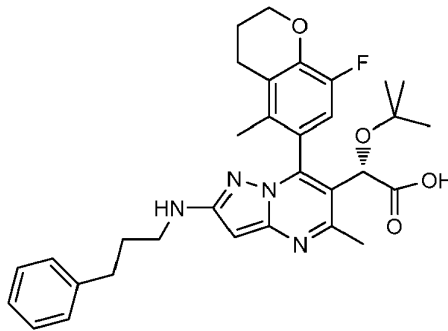
Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il))-5-metil-2-(fenetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 547,27.



5

Ejemplo 40

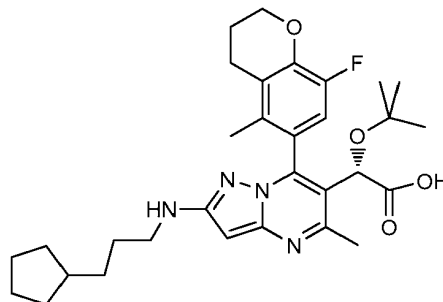
Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il))-5-metil-2-((4-metilfenil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 561,19.



10

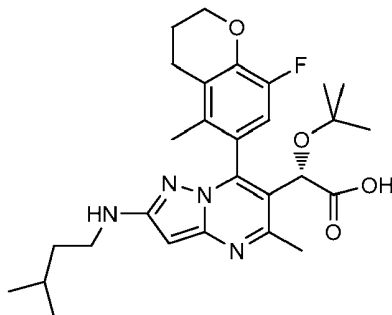
Ejemplo 41

Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il))-5-metil-2-((3-fenilpropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 561,33.

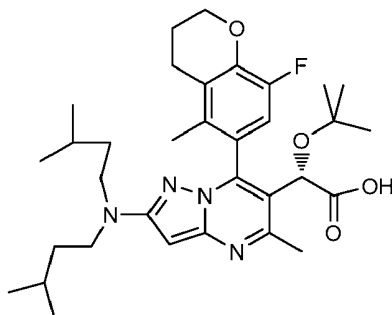


Ejemplo 42

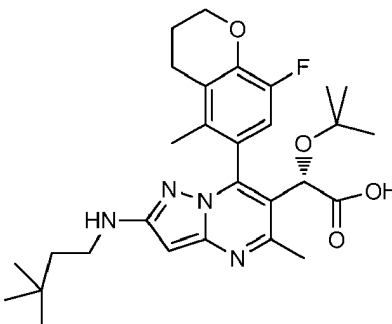
Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-((3-ciclopentilpropil)amino)7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 553,25.

5 **Ejemplo 43**

Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-2-(isopentilamino)-5-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 513,15.

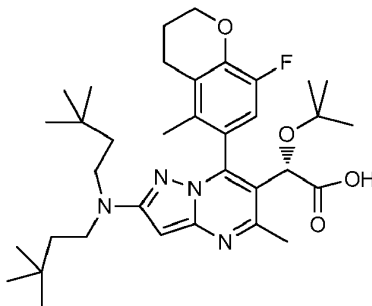
**Ejemplo 44**

10 Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(diisopentilamino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 583,13.

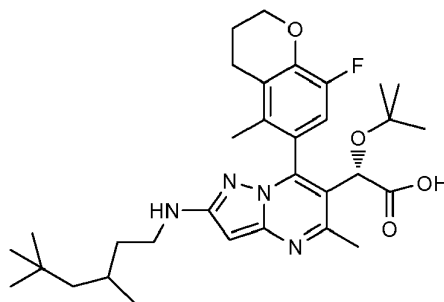


Ejemplo 45

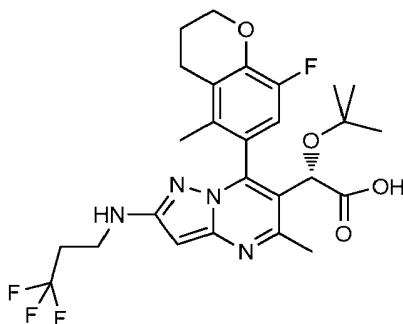
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-((3,3-dimetilbutil)amino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 527,05.

5 **Ejemplo 46**

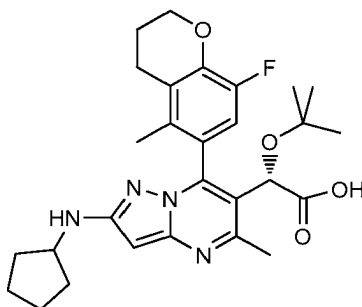
Ácido (2S)-2-(2-(bis(3,3-dimetilbutil)amino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-2-(terc-butoxi)acético. CLEM (M+H) = 611,14.

**Ejemplo 47**

10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((3,5,5-trimetilhexil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 569,25.

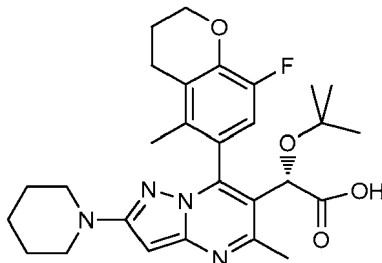
**Ejemplo 48**

15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 539,07.

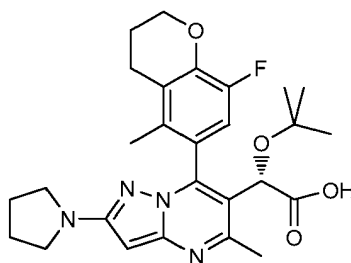


Ejemplo 49

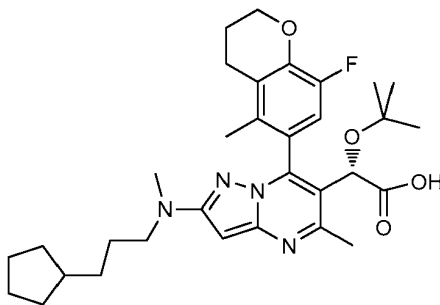
Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-(ciclopentilamino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. 511,23.

5 **Ejemplo 50**

Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 511,3.

**Ejemplo 51**

10 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metil-2-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. CLEM (M+H) = 497,28.

**Ejemplo 52**

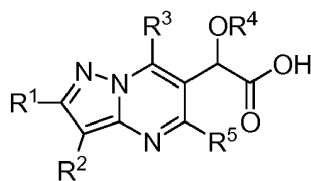
15 Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(2-((3-ciclopentilpropil)(metil)amino)-7-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acético. Una mezcla del ejemplo 1 (20 mg, 0,045 mmol), 3-ciclopentilpropanal (6,84 mg, 0,054 mmol), NaCNBH₃ (14,20 mg, 0,226 mmol), ácido acético (0,013 ml, 0,226 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después, se añadió paraformaldehído (13,57 mg, 0,136 mmol)/H₂O y se agitó a ta durante 2 h más. Después, se concentró y se purificó por HPLC prep., dando el Ejemplo 52 (10 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (M+H) = 567,26.

20 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 aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y todos los cambios que estén dentro del significado y alcance de las reivindicaciones, por lo tanto, pretenden incluirse en la misma.

25

REIVINDICACIONES

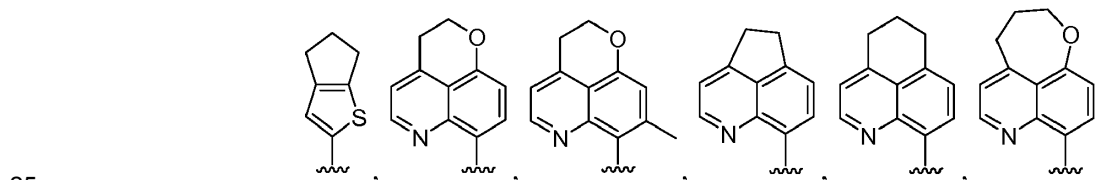
1. Un compuesto de Fórmula I



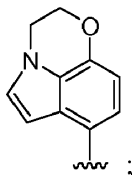
I

en la que:

- 5 R¹ es N(R⁶)(R⁷);
 R² es hidrógeno, halo o alquilo;
 R³ es alquilo, cicloalquilo o Ar¹;
 R⁴ es alquilo o haloalquilo;
 R⁵ es alquilo;
 10 R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (Ar²)alquilo, cicloalquilo, (alquil)cicloalquilo, (Ar²)cicloalquilo, (alquil)CO, (haloalquil)CO, ((cicloalquil)alquil)CO, (Ar²)CO, ((Ar²)alquil)CO, ((Ar²)alquil)OCO, ((Ar²)alquil)NHCO o ((Ar²)alquil)COCO;
 o R⁶ es ((trialquilsilil)alquil)OCO, (benciloxi)alquilCO, (fenoxialquil)CO, (isoindolinodionil)alquilCO, (((dialquil)cicloalcoxi)alquil)CO, (fenoxialquil)CO o (dihalobenzodioxolil)CO;
 15 R⁷ es hidrógeno o alquilo;
 o N(R⁶)(R⁷) tomado en conjunto es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, homopiperidino, homopiperazino u homomorfolino, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi; y
 Ar¹ es fenilo, piridinilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftalenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo, indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo o benzotiazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenoxi, benciloxi, tioalquilo y acetamido;
 o Ar¹ es



o



Ar² es fenilo, bifenilo, pirazolilo, indolilo o fluorenonilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 35 R¹ es N(R⁶)(R⁷);
 R² es hidrógeno;
 R³ es Ar¹;
 R⁴ es alquilo;
 R⁵ es alquilo;
 R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (Ar²)alquilo, cicloalquilo, (alquil)CO, ((cicloalquil)alquil)CO, (Ar²)CO, ((Ar²)alquil)CO, ((Ar²)alquil)OCO, ((Ar²)alquil)NHCO o ((Ar²)alquil)COCO;
 o R⁶ es ((trialquilsilil)alquil)OCO, (benciloxi)alquilCO, (fenoxialquil)CO, (isoindolinodionil)alquilCO, (((dialquil)cicloalcoxi)alquil)CO, (fenoxialquil)CO o (dihalobenzodioxolil)CO;
 40 R⁷ es hidrógeno o alquilo;

- o en el que $N(R^6)(R^7)$ tomado en conjunto es pirrolidinilo o piperidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi;
 Ar^1 es cromanilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenoxi, benciloxi, tioalquilo y acetamido; y
 5 Ar^2 es fenilo, pirazolilo, indolilo o fluorenonilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es hidrógeno.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es Ar^1 .
- 10 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es alquilo.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (Ar^2) alquilo, cicloalquilo, (alquil)CO, ((cicloalquil)alquil)CO, (Ar^2) CO, $((Ar^2)$ alquil)CO, $((Ar^2)$ alquil)OCO, $((Ar^2)$ alquil)NHCO o $((Ar^2)$ alquil)COCO.
- 15 7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que $N(R^6)(R^7)$ tomado en conjunto es azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi o haloalcoxi.
8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que $N(R^6)(R^7)$ tomado en conjunto es pirrolidinilo o piperidinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y haloalcoxi.
- 20 9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar^1 es cromanilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, fenoxi, benciloxi, tioalquilo y acetamido.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar^2 es fenilo, pirazolilo, indolilo o fluorenonilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi.
- 25 11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar^2 es fenilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, benciloxi y haloalcoxi.
12. Una composición útil para tratar una infección por VIH que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. La composición de la reivindicación 12 que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente distinto usado para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores distintos de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la aparición o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.