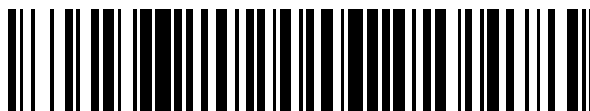


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 125**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/12 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2014 PCT/CN2014/075943**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO2014173289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2014 E 14787642 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2989106**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos fusionados como inhibidores de proteína cinasa**

30 Prioridad:

25.04.2013 WO PCT/CN2013/074728

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

23.06.2017

73 Titular/es:

**BEIGENE, LTD. (100.0%)
94 Solaris Avenue PO Box 1348 George Town
Grand Cayman KY1-1108, KY**

72 Inventor/es:

**GUO, YUNHANG y
WANG, ZHIWEI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 619 125 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

Compuestos heterocíclicos fusionados como inhibidores de proteína cinasa

5 INTRODUCCIÓN

La tirosina cinasa de Bruton (Btk) pertenece a la familia de la tirosina cinasa Tec (Vetrie *et al.*, Nature 361: 226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22: 1175-84, 2010). La Btk se expresa principalmente en la mayoría de células hematopoyéticas tales como linfocitos B, mastocitos y macrófagos (Smith *et al.*, J. Immunol. 152: 557-565, 1994) y está localizada en tejido de médula ósea, bazo y nódulo linfático. La Btk desempeña papeles importantes en las rutas de señalización de receptor de linfocitos B (BCR) y FcR, que implican el desarrollo y diferenciación de linfocitos B (Khan, Immunol. Res. 23: 147, 2001). La Btk se activa por las cinasas de la familia de Src precedentes. Una vez activada, la Btk fosforila a su vez la PLC gamma, conduciendo a efectos sobre la función y supervivencia de linfocitos B (Humphries *et al.*, J. Biol.Chem. 279: 37651, 2004). Estas rutas de señalización deben estar reguladas precisamente. Las mutaciones en el gen que codifica la Btk causan una enfermedad de inmunodeficiencia específica de linfocitos B hereditaria en seres humanos conocida como agammaglobulinemia ligada a X (XLA) (Conley *et al.*, Annu. Rev. Immunol. 27: 199-227, 2009). Una señalización mediada por BCR aberrante puede dar como resultado una activación de linfocitos B desregulada que conduzca a una serie de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Los estudios preclínicos muestran que los ratones deficientes en Btk son resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno. Además, los estudios clínicos del Rituxan, un anticuerpo de CD20 para agotar linfocitos B maduros, revelan el papel clave de los linfocitos B en una serie de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso y esclerosis múltiple (Gurcan *et al.*, Int. Immunopharmacol. 9: 10-25, 2009). Por lo tanto, los inhibidores de Btk pueden usarse para tratar enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias.

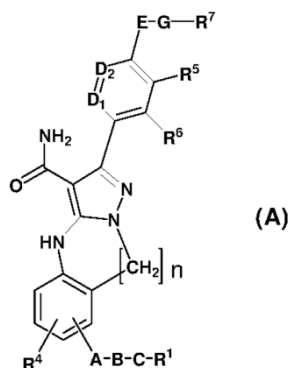
Además, la activación aberrante de Btk desempeña un papel importante en la patogénesis de linfomas de linfocitos B, indicando que la inhibición de Btk es útil en el tratamiento de malignidades hematológicas (Davis *et al.*, Nature 463: 88-92, 2010). Los resultados de un ensayo clínico preliminar han mostrado que el inhibidor de tirosina cinasa de Bruton (Btk) PCI-32765 era efectivo en el tratamiento de varios tipos de linfoma de linfocitos B (por ejemplo, 54th American Society of Hematology (ASH) annual meeting abstract, diciembre de 2012: 686 "The Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase2 Study"). Debido a que la Btk desempeña un papel fundamental como mediador en múltiples rutas de transducción de señal, los inhibidores de Btk son de gran interés como agentes antiinflamatorios y/o anticancerosos (Mohamed *et al.*, Immunol. Rev. 228: 58-73, 2009; Pan, Drug News perspect 21: 357-362, 2008; Rokosz *et al.*, Expert Opin. Ther. Targets 12: 883-903, 2008; Uckun *et al.*, Anti-cancer Agents Med. Chem. 7: 624-632, 2007; Lou *et al.*, J. Med. Chem. 55(10): 4539-4550, 2012).

Están desarrollándose inhibidores de molécula pequeña de Btk para terapia antiinflamatoria y anticancerosa. El ibrutinib (PCI-32765, véanse: el documento US7514444B2 y documentos relacionados, para ejemplos, los documentos US2012053189A1; WO 2011153514; WO 2011046964; US2010254905A1; WO2010009342; WO2008121742; WO2008054827; US20080139582; US20080076921; US7718662B1; WO2007087068; US20100035841 es el primero de la clase de inhibidores de Btk, actualmente bajo múltiples ensayos clínicos en linfoma de células del manto (MCL) recurrente o refractario y leucemia linfocítica crónica (CLL). Otro inhibidor de Btk que ha entrado en ensayos clínicos es AVL-292 (véanse, por ejemplo, los documentos US 20100249092; US20100029610; US2010016296; US20120077832; WO 2011090760; WO 2010028236; WO 2009158571; WO2009051822; WO2010123870). Ono pharmaceuticals y Mannkind Corporation han estado haciendo ensayos clínicos con sus inhibidores de Btk de molécula pequeña, respectivamente (véanse, por ejemplo, ONO-4059, WO2011152351; WO2007136790A2).

Son también conocidos otros inhibidores de Btk. Véanse, por ejemplo, los documentos US2012/0232054 (LOCUS PHARMACEUTICALS, INC.), WO2010126960 (LOCUS PHARMACEUTICALS, INC.), WO 2011/162515 (HANMI HOLDINGS CO. LTD), WO2012135801 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION), Kim *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 6258-6263, 2011 (Pfizer), US8084620B2 (BMS), WO2002050071; WO2008116064; WO2010011837; WO 2011159857(BMS), US2012058996A1; US2012082702A1; US20100160303 (BMS), US2012129852A1 (BMS), WO 2011019780 (BMS), WO2011029043; WO2011029046 (Biogen Idec), US7393848 (CGI), US20060178367; US20060183746 (CGI), EP2068849 (CGI), WO 2005005429; WO 2005014599; WO 2005047290; WO 2006053121; WO2008033834; WO 2008033858; WO 2006099075; WO 2008033854; WO 2008033857; WO 2009039397 (CGI), WO 2009137596; WO 2010056875; WO 2010068788; WO 2010068806; WO

2010068810 (CGI, GENENTECH), WO 2011140488; WO 2012030990; WO 2012031004 (GILEAD & GENENTECH), US2012040961A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE), WO 2005011597; WO 2008045627; WO 2008144253 (IRM LLC), WO 2007140222; WO 2013008095 (NOVARTIS), WO 2012170976A2 (Merck), WO2012135944A1 (PHARMASCIENCE), US2010144705A1; US20120028981A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA), WO 2010065898A2; WO 5 2012158795A1; WO 2012158764A1; WO 2012158810A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA), US20090318448A1; US20100016301; US2009105209A1; US20100222325; US20100004231 (ROCHE), WO 2012156334A1; WO 2012020008; WO 2010122038; WO 2010006970; WO 2010006947; WO 2010000633; WO 2009077334; WO 2009098144 (ROCHE), WO 2006065946; WO 2007027594; WO 2007027729 (VERTEX).

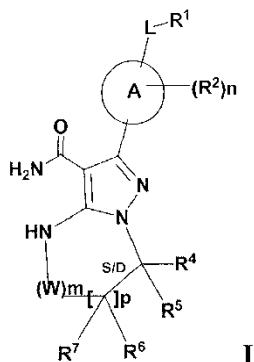
- 10 El documento WO 2007/026720 A1 describe que un compuesto de pirazol fusionado con anillo de fórmula (A), donde n representa 2 o 3; **A** representa la fórmula: -O- o similares; **B** representa un grupo alqueno C₁₋₁₀ o similares; **C** representa un enlace sencillo o la fórmula: -O-; **R¹**- representa un átomo de hidrógeno, un grupo pirrolidinilo o similares; **R⁴**, **R⁵** y **R⁶** representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o similares; **D₁ = D₂** representa la fórmula: -CH=CH- o similares; **E** representa la fórmula: -O- o -NH- o similares; **G** representa un grupo alqueno C1-C10 o similares y **R⁷** representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo o similares, es útil como inhibidor de cinasa Lck:



20 RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos y composiciones para inhibir Btk y compuestos para uso en un procedimiento para tratar enfermedades asociadas a una actividad Btk indeseable (enfermedades relacionadas con Btk).

- 25 En una realización, la invención proporciona inhibidores de Btk o compuestos de fórmula:



- 30 estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:
A es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-3 heteroátomos de N, S u O;
 cada **W** es independientemente -(CH₂)- o -C(O)-;
L es un enlace, CH₂, NR¹², O o S;
S/D es un enlace sencillo o doble enlace, y cuando es un doble enlace, **R⁵** y **R⁷** están ausentes;
m es 0 o un entero de 1-4;

n es 0 o un entero de 1-4, donde cuando n es mayor de 1, cada R² puede ser diferente;

p es 0 o un entero de 1-2, donde cuando p es 0, m no es 0, y cuando p es mayor de 1, cada R⁶ y cada R⁷ pueden ser diferentes;

R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H, halógeno, heteroalquilo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado, heteroarilo, alquinilo, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹³SO₂R¹⁴, donde el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶, donde (R⁴ y R⁵), o (R⁴ y R⁶), o (R⁶ y R⁷), o (R⁶ y R⁵ cuando p es 2), junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶.

R² es halógeno, alquilo -S-alquilo, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹³SO₂R¹⁴;

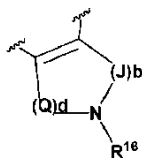
R¹² es H o alquilo inferior;

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente H, heteroalquilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo o heteroarilo; donde (R¹³ y R¹⁴), y/o (R¹⁴ and R¹⁵), junto con el átomo o átomos a los que están enlazados, pueden formar cada uno un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente R¹⁶;

R¹⁶ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, oxo, -CN, -OR', -NR'R", -COR', -CO₂R', -CONR'R", -C(=NR')NR'R"', -NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR'R"' o -NR'SO₂R", donde R', R" y R"' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, donde (R y R"), y/o (R y R"'), junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo.

En realizaciones particulares ejemplares:

- (a) S/D es un doble enlace y R⁵ y R⁷ están ausentes;
- (b) R¹ es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶;
- (c) p es 1 y m es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- (d) A es fenilo;
- (e) cada R² es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- (f) R⁴ y R⁶, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶;
- (g) R⁴ y R⁶, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de fórmula:



donde

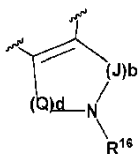
Q es -CH₂-; J es -CH₂- y d y b son cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4;

- (h) S/D es un enlace sencillo;
- (i) p es 0 y R⁶ y R⁷ están ausentes.

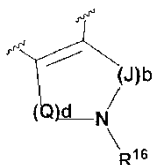
La invención incluye todas las combinaciones de las realizaciones particulares enumeradas, tales como (a)-(i), anteriormente, como si se hubiera enumerado laboriosamente de forma separada cada combinación.

En combinaciones ejemplares de realizaciones particulares:

- (i) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^1 es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; y R^{16} es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- (ii) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; p es 1 y m es 0 o 1 (o 2);
- (iii) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; p es 1 y m es 0 o 1 (o 2); A es fenilo y cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior (véase la fórmula II);
- (iv) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; y R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ;
- (v) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; A es fenilo y cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- (vi) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; p es 1 y m es 0 o 1 (o 2); A es fenilo; cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi y el anillo R^4 - R^6 es de fórmula:



- donde Q es $-CH_2-$; J es $-CH_2-$ y d y b son cada uno independientemente 0, o un entero de 1-4 (véase la fórmula III);
- (vii) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; p es 1 y m es 0 o 1 (o 2); A es fenilo; cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior y el anillo R^4 - R^6 es de fórmula:



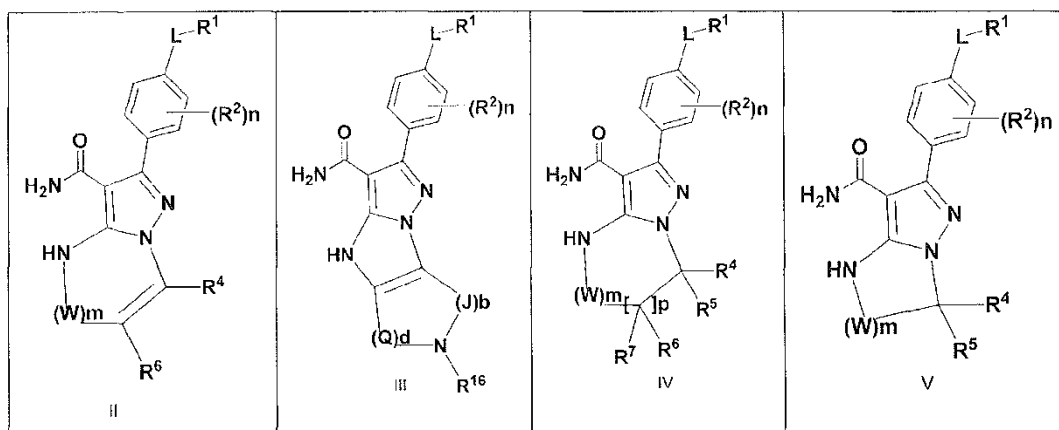
- donde Q es $-CH_2-$; J es $-CH_2-$ y d y b son cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4; y R^1 es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado, o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ;
- (viii) S/D es un enlace sencillo; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior (véase la fórmula IV);
- (ix) S/D es un enlace sencillo; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior y R^1 es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; y R^{16} es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- (x) S/D es un enlace sencillo; p es 0 y R^6 y R^7 están ausentes; A es fenilo y cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior (véase la fórmula V);
- (xi) S/D es un enlace sencillo; p es 0 y R^6 y R^7 están ausentes; A es fenilo y cada R^2 es

independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, y R^1 es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; y R^{16} es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

5

En realizaciones particulares, la invención proporciona compuestos de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los sustituyentes son como se definen en la presente memoria:

10



La invención proporciona también compuestos de los ejemplos de la presente memoria, o de la Tabla I, II o III (a continuación), estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

La invención proporciona también compuestos en cuestión que tienen una actividad inhibidora de Btk correspondiente a una CI_{50} de 10 μM o menos en el ENSAYO DE CINASA BTK.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en cuestión en una forma de dosificación unitaria y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20

La invención proporciona también combinaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en cuestión y un agente diferente terapéuticamente activo contra una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria.

25

La invención proporciona también compuestos para un procedimiento para tratar una enfermedad relacionada con Btk, o una enfermedad asociada a una actividad Btk indeseable, particularmente una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria (p. ej., artritis reumatoide), una enfermedad inflamatoria o cáncer (p. ej. un trastorno proliferativo de linfocitos B tal como linfoma linfocítico crónico, linfoma no de Hodgkin, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, linfoma folicular o leucemia linfocítica crónica), dichos procedimientos comprenden generalmente administrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad efectiva de un compuesto en cuestión, un N-óxido del mismo o un profármaco del mismo, y detectar opcionalmente la mejora resultante de la enfermedad o síntoma de la misma, o la inhibición de Btk.

30

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto en cuestión en forma administrable de dosificación unitaria.

La invención proporciona también los compuestos en cuestión para uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con Btk.

35

DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES PARTICULARES DE LA INVENCION

Se describen en la presente memoria compuestos que pueden inhibir tirosina cinasas tales como cinasas Btk, Blk,

Bmx, EGFR, ERBB2, ERBB4, Itk, Jak3, Tec y Txk.

Las siguientes palabras, frases y símbolos se pretende generalmente que tengan los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en que se usan indique otra cosa. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo el documento.

El término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo seleccionado de entre grupos hidrocarburos saturados lineales y ramificados de 1-18, o 1-12, o 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu") y 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"). Otros ejemplos de grupo alquilo incluyen 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butil y 3,3-dimetil-2-butilo.

15 Alquilo inferior significa 1-8, preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-4 átomos de carbono; alqueno inferior significa 2-8, 2-6 o 2-4 átomos de carbono.

El término "alqueno" hace referencia a un grupo hidrocarburo seleccionado de entre grupos hidrocarburo lineales y ramificados que comprenden al menos un doble enlace C=C y 2-18, o 2-12 o 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alqueno pueden seleccionarse de entre grupos etenilo o vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

El término "alquino" hace referencia a un grupo hidrocarburo seleccionado de entre grupos hidrocarburos lineales y ramificados que comprende al menos un triple enlace C≡C y 2-18, o 2-12 o 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

El término "cicloalquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo seleccionado entre grupos hidrocarburos cíclicos saturados y parcialmente insaturados que comprenden grupos monocíclicos y policíclicos (p. ej., bicíclicos y tricíclicos). Por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser de 3-12, o 3-8 o 3-6 átomos de carbono. Aún más por ejemplo, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo monocíclico de 3-12, o 3-8 o 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cyclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen aquellos que tienen 7-12 átomos de anillo dispuestos como un anillo bicíclico seleccionados de entre sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6], o como anillo bicíclico con puente seleccionados de entre biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El anillo puede estar saturado o tener al menos un doble enlace (concretamente, parcialmente insaturado), pero no está completamente conjugado y no es aromático, como se define aromático en la presente memoria.

El término "arilo" en la presente memoria hace referencia a un grupo seleccionado de: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo; sistemas de anillo bicíclico tales como sistemas de anillo bicíclico de 7-12 miembros donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, seleccionados de entre, por ejemplo, naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillo tricíclico, tales como sistemas de anillo tricíclico de 10-15 miembros donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo fluoreno.

Por ejemplo, el grupo arilo se selecciona de entre anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados con un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprenden al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, a condición de que el punto de enlace esté en el anillo aromático carbocíclico cuando el anillo aromático carbocíclico está fusionado con un anillo heterocíclico, y que el punto de enlace pueda estar en el anillo aromático carbocíclico o en el grupo cicloalquilo cuando el anillo aromático carbocíclico está fusionado con un grupo cicloalquilo. Los radicales divalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen valencias libres en los átomos de anillo se nombran como radicales de fenileno sustituidos. Los radicales divalentes derivados de radicales hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "ilo" por la retirada de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, p. ej., un grupo naftilo con dos puntos de enlace se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no engloba ni se superpone con heteroarilo, definido separadamente a continuación. Por ello, si se fusionan uno o más anillos aromáticos carbocíclicos con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente memoria.

El término "halógeno" o "halogeno" hace referencia a F, Cl, Br o I.

El término "heteroalquilo" hace referencia a alquilo que comprende al menos un heteroátomo.

5

El término "heteroarilo" hace referencia a un grupo seleccionado de entre:

- anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillos restantes de carbono;
- 10 anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono y donde al menos un anillo es aromático y al menos un heteroátomo está presente en el anillo aromático; y
- 15 anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono y donde al menos un anillo es aromático y al menos está presente un heteroátomo en un anillo aromático.

Por ejemplo, el grupo heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros fusionado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos fusionados donde solo uno de los anillos comprende al menos un heteroátomo, el punto de enlace puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo.

20

Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1.

25

Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (numerados desde la posición de ligamiento asignada a prioridad 1) piridilo (tal como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), cinolinilo, pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,4-imidazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, triazinilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ftalazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, pirrolpiridinilo (tal como 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo), pirazolpiridinilo (tal como 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo), benzoxazolilo (tal como benzo[d]oxazol-6-ilo), pteridinilo, purinilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, benzotiazolilo (tal como benzo[d]tiazol-6-ilo), indazolilo (tal como 1H-indazol-5-ilo) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

30

El término "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" hace referencia a un anillo seleccionado de entre anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos saturados y parcialmente insaturados de 4 a 12 miembros que comprenden al menos un átomo de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" hace referencia también a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S fusionado con un anillo carbocíclico aromático o heteroaromático de 5, 6 y/o 7 miembros, a condición de que el punto de enlace esté en el anillo heterocíclico cuando el anillo heterocíclico esté fusionado con un anillo aromático carbocíclico o heteroaromático, y que el punto de enlace pueda estar en el anillo cicloalquilo o heterocíclico cuando el anillo heterocíclico esté fusionado con cicloalquilo.

40

"Heterociclo" hace también referencia a un anillo alifático espirocíclico que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, a condición de que el punto de enlace esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener al menos un doble enlace (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede estar sustituido con oxo. El punto de enlace puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico. Un heterociclo no es un heteroarilo como se define en la presente memoria.

45

Los ejemplos de heterociclo incluyen, pero no se limitan a (numerados desde la posición de ligamiento asignada a prioridad 1) 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, piranilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, oxiranilo, aziridinilo, tianilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo y 1,4-diazepano, 1,4-ditianilo, 1,4-

55

azatiano, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurano, tetrahydrofurano, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditiano, ditiolano, pirazolidinimidazolinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y 5 azabicyclo[2.2.2]hexanilo. El heterociclo sustituido incluye también sistemas de anillo sustituidos con uno más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

Los sustituyentes se seleccionan de entre: halógeno, -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R", -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR"R", -NR'-SO₂NR", -NR"CO₂R' -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R", -NR"SO₂R', -CN y -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi (C1-C4) y perfluoroalquilo (C1-C4), en un número en el intervalo de 0 a 3, prefiriéndose particularmente aquellos grupos que tienen 0, 1 o 2 sustituyentes. R', R" y R"' hacen referencia cada uno independientemente a hidrógeno, grupos alquilo (C1-C8) no sustituido y heteroalquilo, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1 a 3 halógenos, alquilo no sustituido, alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo (C1-C4). Cuando R' y R" 15 están enlazados al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno formando un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ello, -NR'R" incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo, "alquilo" incluye grupos tales como trihalogenoalquilo (p.ej. -CF₃ y -CH₂CF₃), y cuando el grupo arilo es 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, puede estar sustituido con un grupo espirocicloalquilo (C3-C7) sustituido o no sustituido. El grupo espirocicloalquilo (C3-C7) puede estar sustituido de la misma manera que se define en la presente memoria para "cicloalquilo".

Los sustituyentes preferidos se seleccionan de entre: halógeno, -R', -OR', =O, -NR'R", -SR', -SiR'R"R", OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"CO₂R', -NR'-SO₂NR"R", -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R", -NR"SO₂R', -CN y -NO₂, perfluoroalcoxi (C1-C4) y perfluoroalquilo (C1-C4), donde R' y R" son como de definen anteriormente.

El término "anillo fusionado" en la presente memoria hace referencia a un sistema de anillo policíclico, p. ej., un sistema de anillo bicíclico o tricíclico, en que dos anillos comparten solo dos átomos de anillo y un enlace en común. Los ejemplos de anillos fusionados pueden comprender un anillo cicloalquilo bicíclico fusionado tal como aquellos que tienen de 7 a 12 átomos de anillo dispuestos como un anillo bicíclico seleccionado de entre los sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] y [6,6] como se mencionan anteriormente; un anillo arilo bicíclico fusionado tal como sistemas de anillo arilo bicíclico de 7 a 12 miembros como se mencionan anteriormente, un anillo arilo tricíclico fusionado tal como sistemas de anillo arilo tricíclicos de 10 a 15 miembros mencionados anteriormente; un anillo heteroarilo bicíclico fusionado tal como anillos heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros como se mencionan anteriormente, un anillo heteroarilo tricíclico fusionado tal como anillos heteroarilo tricíclicos de 11 a 14 miembros como se mencionan anteriormente y un anillo heterociclico bicíclico o tricíclico fusionado como se menciona 35 anteriormente.

Los compuestos pueden contener un centro asimétrico y pueden existir por tanto como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Los 40 enantiómeros y diastereómeros entran dentro de la clase más amplia de los estereoisómeros. Se pretende que estén incluidos todos dichos posibles estereoisómeros, como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereómeros. Se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros de los compuestos y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se mencione específicamente otra cosa, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. 45 Siempre que la composición isomérica no esté especificada, se incluyen todos los posibles isómeros.

El término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero diana contiene no más de un 35 %, tal como no más de un 30 %, además no más de un 25 %, aún más no más de un 20 % en peso de cualquier otro u otros estereoisómeros. En algunas realizaciones, el término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero diana 50 contiene no más de un 10 %, por ejemplo no más de un 5 %, tal como no más de un 1 % en peso de cualquier otro u otros estereoisómeros.

Cuando los compuestos contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique otra cosa, se pretende que dichos dobles enlaces incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

55 Algunos de los compuestos pueden existir con diferentes puntos de enlace de hidrógeno, a los que se hace referencia como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo -CH₂C(O)- (formas ceto) pueden experimentar tautomería formando grupos hidroxilo -CH=C(OH)- (formas enol). Se pretende que ambas formas ceto y enol, individualmente así como mezclas de los mismos, estén también incluidas cuando sea aplicable.

Puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (de aquí en adelante se separan) con el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la materia. Típicamente, dichas separaciones implican
 5 extracción multifásica, cristalización con un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier serie de procedimientos que incluyen, por ejemplo, en fase inversa y fase normal, exclusión por tamaño, intercambio iónico, procedimientos y aparatos de cromatografía líquida a alta, media y baja presión, cromatografía analítica a pequeña escala, de lecho móvil simulado ("SMB") y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y ultrarrápida a pequeña escala. Un
 10 especialista en la materia aplicará las técnicas consigan más probablemente la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los especialistas en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante conversión de la mezcla
 15 enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (p. ej., hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

20 Puede obtenerse un solo estereoisómero, p. ej., un enantiómero sustancialmente puro, mediante resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compuestos". Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., *et al.* "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pág. 283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden separarse
 25 y aislarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo (1) formación de sales diastereoisoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereoisoméricos con agentes derivatizantes quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., Ed. Drug "Stereochemistry: Analytical Methods and
 30 Pharmacology". Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a, sales con ácidos inorgánicos seleccionados de entre, por ejemplo, clorhidratos, fosfatos, difosfatos, bromhidratos, sulfatos, sulfonatos y nitratos; así como sales con ácidos orgánicos seleccionados de entre, por ejemplo, malatos, maleatos, fumaratos, tartratos, succinatos, citratos,
 35 lactatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, 2-hidroxiethylsulfonatos, benzoatos, salicilatos, estearatos, alcanosulfonatos tales como acetato y sales con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, donde n se selecciona de entre 0 a 4. De forma similar, los ejemplos de cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

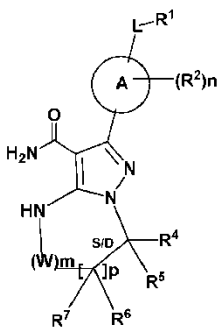
40 Además, si se obtiene un compuesto en forma de una sal de adición de ácido, puede obtenerse la base libre alcalinizando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para
 45 preparación de sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los especialistas en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse sin experimentación indebida para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

"Tratando", "tratar" o "tratamiento" hace referencia a la administración de al menos un compuesto y/o al menos un estereoisómero del mismo, y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto necesitado
 50 reconocidamente de ello que tiene, por ejemplo, cáncer.

Una "cantidad efectiva" hace referencia a una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos un estereoisómero del mismo y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto, y que desencadenará, en cierta medida significativa, la respuesta biológica o médica de un
 55 tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, tal como cuando se administra, suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar en cierta medida uno o más síntomas de la afección o trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad y de la edad, peso, etc. del mamífero para tratar.

El término "al menos un sustituyente" incluye, por ejemplo, de 1 a 4, tal como de 1 a 3 y además 1 o 2, sustituyentes. Por ejemplo, "al menos un sustituyente R^{16m}" en la presente memoria incluye de 1 a 4, tal como de 1 a 3, además 1 o 2, sustituyentes seleccionados de entre la lista de R¹⁶ como se describe en la presente memoria.

5 La invención proporciona compuestos de fórmula:



estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

R¹ (y R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷) son cada uno independientemente H, halógeno, heteroalquilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado, heteroarilo, alquinilo, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹³SO₂R¹⁴, donde el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶.

15

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente H, heteroalquilo, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo o heteroarilo; donde (R¹³ y R¹⁴), y/o (R¹⁴ y R¹⁵), junto con el átomo o átomos a los que están enlazados, pueden formar cada uno un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶. En realizaciones particulares, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente H, alquilo inferior o alcoxi inferior.

20

R¹⁶ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, oxo, -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR'R'', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arilo, -NR'SO₂NR'R''' o -NR'SO₂R'', donde R', R'' y R''' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, donde (R y R''), y/o (R'' y R'''), junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo.

25

30

R¹⁶ de R¹ en realizaciones particulares es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

35

R¹ en realizaciones particulares es un hidrocarburo opcionalmente heterohidrocarburo opcionalmente sustituido seleccionado de entre heteroalquilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶, donde las estructuras cíclicas son preferiblemente estructuras de anillo de 3-8 miembros que comprenden 0-3 heteroátomos de N, S u O, y el arilo es preferiblemente un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-3 heteroátomos de N, S u O, donde el hidrocarburo es preferiblemente un hidrocarburo C1-C12 o C1-C8.

40

R¹ en realizaciones particulares es heteroalquilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶.

45

R¹ en realizaciones particulares es alquilo o alqueno inferior, opcionalmente cíclico y opcionalmente sustituido, particularmente con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, y comprende 0-3 heteroátomos de N, S u O. Los

ejemplos incluyen metilciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metoxietilo, haluro, metilo, etilo, propilo y butilo. Otros restos R^1 ejemplares incluyen anillos aromáticos de 5 miembros como pirrol, pirazol, imidazol, furano e hidrogenaciones de los mismos (p. ej. pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, tetrahydrofurano) y anillos de 6 miembros como benceno (fenilo), piridina, pirano, diazinas, triazinas y tetrazinas e hidrogenaciones de los mismos (p. ej. ciclohexano, dihidropiridina y tetrahidropiridina, piperidina, tetrahidropirano, etc.), cada uno de los cuales puede estar sustituido, particularmente con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

L es un enlace, CH_2 , NR^{12} , O o S, donde R^{12} es H o alquilo inferior, p. ej., metilo.

10 A es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-3 heteroátomos de N, S u O. Los anillos aromáticos de 5 miembros preferidos incluyen pirrol, pirazol, imidazol, furano y los anillos de 6 miembros incluyen benceno (fenilo), piridina, pirano, diazinas, triazinas y tetrazinas.

n es 0, 1, 2, 3 o 4, donde cuando n es mayor de 1, cada R^2 puede ser diferente. En realizaciones particulares, n es 0
15 (es decir, A está no sustituido).

R^2 es halógeno, alquilo, -S-alquilo, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ o $-NR^{13}SO_2R^{14}$, donde R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente H, heteroalquilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo o heteroarilo; donde (R^{13} y R^{14}), y/o (R^{14} y R^{15}), junto con el átomo o átomos a los que están enlazados, pueden formar cada uno un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} .

R^2 en realizaciones particulares es halógeno, alquilo, -S-alquilo, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ o $-NR^{13}SO_2R^{14}$, preferiblemente donde el alquilo (incluyendo -S-alquilo) es alquilo inferior, y R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente H, alquilo inferior o alcoxi inferior.

R^2 en realizaciones particulares es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; cada W es independientemente $-(CH_2)-$
30 $-C(O)-$, donde si m es 2, 3 o 4, preferiblemente no más de un W es carbonilo; S/D es un enlace sencillo o doble y, cuando es un doble enlace, R^5 y R^7 están ausentes; m es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 0, 1, 2 o 3, y en realizaciones particulares 0, 1 o 2, o 0 o 1.

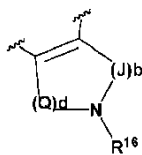
p es 0 (y R^6 y R^7 están ausentes), o un entero de 1-2, donde cuando p es 0, m no es 0 y cuando p es más de 1, cada
35 R^6 y cada R^7 pueden ser diferentes; generalmente p+m es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, y en realizaciones particulares 1.

En realizaciones particulares, p es 2 y m es 0 o 1; p es 1 y m es 0 o 1 (o 0, 1 o 2); o p es 0 y m es 1 o 2 (o 1, 2 o 3).

40 R^4 y R^5 , o R^4 y R^6 , o R^6 y R^7 , o R^6 y R^6 (cuando p es 2), junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} . Estos anillos son generalmente de 4-8 miembros e incluyen anillos aromáticos de 5 miembros como pirrol, pirazol, imidazol, furano e hidrogenaciones de los mismos (p. ej., pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, tetrahydrofurano) y anillos de 6 miembros como benceno (fenilo), piridina,
45 pirano, diazinas, triazinas y tetrazinas e hidrogenaciones de los mismos (p. ej. ciclohexano, dihidropiridina y tetrahidropiridina, piperidina, tetrahidropirano, etc.), cada uno de los cuales puede estar no sustituido no sustituido, particularmente con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, $-COR'$ o $NR'COR''$, donde R' , R'' son alqueno sustituido o no sustituido.

50 R^4 y R^5 (o R^6 y R^7 , o R^6 y R^6 , cuando p es 2), en realizaciones particulares, forman piperidina, azacicloheptanilo o azetidina, opcionalmente sustituidos, particularmente N-sustituidos con restos tales como bencilo, acilo, acrilóilo, etc.

R^4 y R^6 , en realizaciones particulares, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de fórmula:



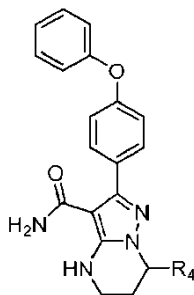
donde:

Q es -CH₂-; J es -CH₂- y d y b son cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4.

5

R⁴ y R⁶ en realizaciones particulares forman fenilo, piperidina, azacicloheptenilo o pirrolidina, opcionalmente sustituidos, particularmente N-sustituidos, con restos tales como bencilo, acilo, acrililo, metilaminacrililo, etc.

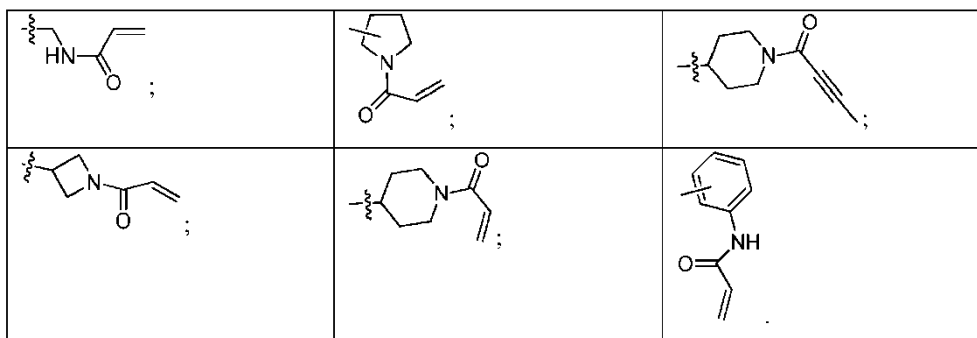
La invención incluye también todas las combinaciones de las realizaciones particulares y preferidas enumeradas como si cada combinación se hubiera enumerado laboriosamente de forma separada. Por ejemplo, en realizaciones particulares, anteriormente, A es fenilo; W es -(CH₂)-; L es O; S/D es un enlace sencillo; m es 1; n es 0; p es 1; R¹ es fenilo; R² está ausente; R⁵ es H y R⁶ y R⁷ son H; procurando la combinación:



15

R⁴, anteriormente, incluye alquilo C1-C8 que contiene N, cicloalquilo C3-C8 que contiene N y fenilo, por ejemplo, metilamina, anilina, azetidina, pirrolidina, piperidina o azacicloheptenilo, cada uno opcionalmente sustituido, particularmente N-sustituido, con restos tales como bencilo, acilo, acrililo, acrililo sustituido, propiolilo, propiolilo sustituido, etc., tales como las combinaciones estructurales:

20



En ejemplos particulares, R⁴ es 1-acriloilpiperidin-4-ilo (p. ej., compuesto 27) o 1-(but-2-inoil)piperidin-4-ilo (p. ej. compuesto 176).

25

La invención proporciona también todos los compuestos de los ejemplos de la presente memoria, y de la Tabla I, II y III, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos en cuestión y los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con al menos otro agente terapéutico para tratamiento. En algunas realizaciones, los compuestos, estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. El al menos un agente terapéutico adicional puede seleccionarse, por ejemplo, de entre agentes antihiperproliferativos, anticancerosos y

30

quimioterapéuticos. El compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente memoria pueden administrarse con el al menos otro agente terapéutico en una forma de dosificación única o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el al menos otro agente terapéutico puede administrarse antes, o al mismo tiempo, o después de la administración del compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente memoria.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia orientada" y quimioterapia convencional. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre: agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (p. ej., ribozimas); polipéptidos (p. ej., enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerosos, toxinas y/o radionucleidos; modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones tales como IFN- α e interleucinas tales como IL-2); agentes de inmunoterapia adoptiva; agentes de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (p. ej., ácido todo-trans-retinoico); reactivos de terapia génica; reactivos y nucleótidos de terapia anticodificante; vacunas tumorales e inhibidores de la angiogénesis.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.); bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.); fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca); sunitinib (SUTENT®, Pfizer); letrozol (FEMARA®, Novartis); mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis); PTK787/ZK 222584 (Novartis); oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi); 5-FU (5-fluorouracilo); leucovorina; rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth); lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline); lonafarnib (SCH 66336); sorafenib (NEXAVAR®, Bayer); irinotecán (CAMPOTOSAR®, Pfizer) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca); AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugen); agentes alquilantes tales como tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuoona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas tales como altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (tales como bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (tal como el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 y sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas (tales como criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina y los análogos sintéticos de la misma, tales como KW-2189 y CB1-TM1; eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como antibióticos de enediina (p. ej., calicheamicinas tales como calicheamicina γ 1 y calicheamicina ω 1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicinas tales como dinemicina A; bisfosfonatos tales como clodronato; una esperamicina así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de enediina cromoproteicos relacionados, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolinodoxorubicina, cianomorfolinodoxorubicina, 2-pirrolinodoxorubicina y desoxidodoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, quelamicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformitina; acetato de eliptinio; un epotilón; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (tales como toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (exento de Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel manipuladas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y

carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

5

- El "agente quimioterapéutico" puede seleccionarse también, por ejemplo, de entre: (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores de receptor selectivo de estrógenos (SERM) incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa; (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos anticodificantes tales como astosa que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiandrogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech) y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

- El "agente quimioterapéutico" puede seleccionarse también, por ejemplo, de anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de anticuerpo y fármaco de gemtuzumab y ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

- Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico en combinación con un compuesto en cuestión y estereoisómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab, mertansina, cantuzumab, mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab-ozogamicina, inotuzumab, ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab, tetraxetán, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab-celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Se proporciona también una composición que comprende un compuesto en cuestión y estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La composición que comprende un compuesto en cuestión y estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse de diversas maneras conocidas, tales como por vía oral, tópica, rectal, parenteral, por pulverización de inhalación o mediante un depósito implantado, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administre el ingrediente activo. El término "parenteral" como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Las composiciones descritas en la presente memoria pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la materia.
- Los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía oral en formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, trociscos, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. Los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente memoria pueden administrarse también por

vía parenteral en formas de dosificación líquidas estériles tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que pueden usarse también para administrar al sujeto los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente memoria son en forma de pomada, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, en forma
5 de una formación de solución o suspensión oftálmica, es decir, gotas oculares para administración ocular, en forma de un pulverizador en aerosol o de composición en polvo para inhalación o administración intranasal, o en forma de crema, pomada, pulverizador o supositorio para administración rectal o vaginal.

Pueden usarse también cápsulas de gelatina que contienen el compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo descritos en la presente memoria y vehículos en polvo tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido estérico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para elaborar comprimidos por compresión. Tanto comprimidos como cápsulas pueden fabricarse en forma de productos de liberación prolongada para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de tiempo. Los comprimidos por compresión pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos con película para enmascarar
15 cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o recubiertos entéricamente para disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden comprender además al menos un agente
20 seleccionado de agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, pueden ser ejemplos de vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral pueden comprender una sal hidrosoluble de al
25 menos un compuesto descrito en la presente memoria, al menos un agente estabilizante adecuado y, si es necesario, al menos una sustancia tampón. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, solos o combinados, pueden ser ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. Pueden usarse también ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio como ejemplos de agentes estabilizantes adecuados. Además, las soluciones parenterales pueden comprender además al menos un conservante seleccionado, por ejemplo, de entre cloruro de benzalconio, metilparabeno y propilparabeno y clorobutanol.

Se selecciona un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de entre vehículos que son compatibles con
30 los ingredientes activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaces de estabilizar los ingredientes activos) y no nocivos para el sujeto para tratar. Por ejemplo, pueden utilizarse agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas (que pueden formar ejemplos específicos más solubles con el al menos un compuesto y/o al menos
35 una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente memoria) como excipientes farmacéuticos para el suministro de ingredientes activos. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato de sodio y pigmentos tales como amarillo nº 10 de D&C. Se describen vehículos farmacéuticamente aceptables en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", A. Osol, un texto de referencia estándar en la materia.

En los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los
40 mismos descritos en la presente memoria puede examinarse además la eficacia en el tratamiento de enfermedades relacionadas con Btk mediante ensayos *in vivo*. Por ejemplo, el compuesto y/o el al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en la presente memoria pueden administrarse a un animal (p. ej.
45 un modelo de ratón) que tiene enfermedades relacionadas con Btk y puede accederse a sus efectos terapéuticos. Los resultados positivos en una o más de dichas pruebas pueden ser suficientes para aumentar el almacén científico de conocimientos y por ello suficientes para demostrar la utilidad práctica de los compuestos y/o sales probados. Basándose en los resultados, puede determinarse también el intervalo de dosificación apropiado y la vía de administración para animales, tales como seres humanos.

Para administración por inhalación, los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos, y sales
50 farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden suministrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverizador en aerosol desde paquetes o nebulizadores a presión. Los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden suministrarse también
55 como polvos que pueden formularse, y la composición en polvo puede inhalarse con la ayuda de un dispositivo inhalador en polvo de insuflación. Un sistema de suministro ejemplar para inhalación puede ser un aerosol de inhalación por dosis medida (MDI), que puede formularse en forma de una suspensión o solución de un compuesto en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente memoria en al menos un propelente adecuado seleccionado, por ejemplo, de entre fluorocarburos e

hidrocarburos.

Para administración ocular, puede formularse una preparación oftálmica con un porcentaje en peso apropiado de una solución o suspensión del compuesto en cuestión y estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en un vehículo oftálmico apropiado, de tal modo que el compuesto en cuestión y estereoisómeros del mismo y al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mantengan en contacto con la superficie ocular durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en la córnea y regiones internas del ojo.

10 Las formas de dosificación farmacéutica útiles para administración de los compuestos en cuestión y estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos, inyectables parenterales y suspensiones orales.

La dosificación administrada dependerá de factores tales como la edad, salud y peso del receptor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, la dosificación diaria del ingrediente activo puede variar, por ejemplo, de 0,1 a 2.000 miligramos al día. Por ejemplo, 10-500 miligramos una o múltiples veces al día puede ser efectivo para obtener los resultados deseados.

20 En algunas realizaciones, puede prepararse un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándares cada una con, por ejemplo, 100 miligramos del compuesto en cuestión y estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo descrito en la presente memoria en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

25 En algunas realizaciones, puede prepararse una mezcla del compuesto, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarse mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina, formando cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas de lavan y secan.

30 En algunas realizaciones, puede prepararse un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación comprenda, por ejemplo, 100 miligramos del compuesto, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retardar la absorción.

En algunas realizaciones, puede prepararse una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando un 1,5 % en peso del compuesto y/o al menos un enantiómero, un diastereómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en la presente memoria en propilenglicol al 10 % en volumen. La solución se completa al volumen esperado con agua para inyecciones y se esteriliza.

En algunas realizaciones, puede prepararse una suspensión acuosa para administración oral. Por ejemplo, pueden usarse cada 5 mililitros una suspensión acuosa que comprende 100 miligramos de compuesto finamente dividido, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1,0 gramo de solución de sorbitol USP y 0,025 mililitros de vainillina.

Pueden usarse generalmente las mismas formas de dosificación cuando se administran el compuesto, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo por etapas o junto con al menos otro agente terapéutico. Cuando se administran fármacos en combinación física, la forma de dosificación y la vía de administración deberían seleccionarse dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Por tanto, el término coadministración se entiende que incluye la administración de al menos dos agentes concomitante o secuencialmente, o como alternativa como una combinación de dosis fijada de los al menos dos componentes activos.

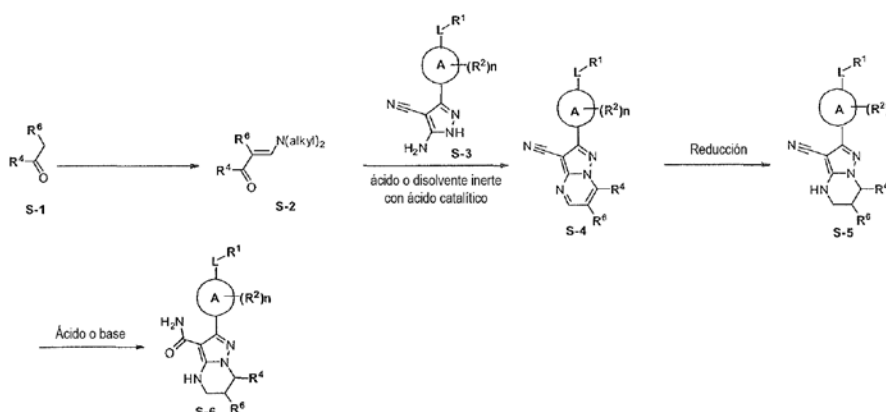
55 Los compuestos estereoisómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente memoria pueden administrarse como único ingrediente activo o en combinación con al menos un segundo ingrediente activo, seleccionado por ejemplo de entre otros ingredientes activos conocidos por ser útiles para tratar enfermedades relacionadas con Btk en un paciente.

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria son solo con fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la vista de los mismos por especialistas en la materia, y se han de incluir dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente memoria, incluyendo las citas en las mismas, se incorporan por la presente como referencia en su totalidad con cualquier fin.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTO

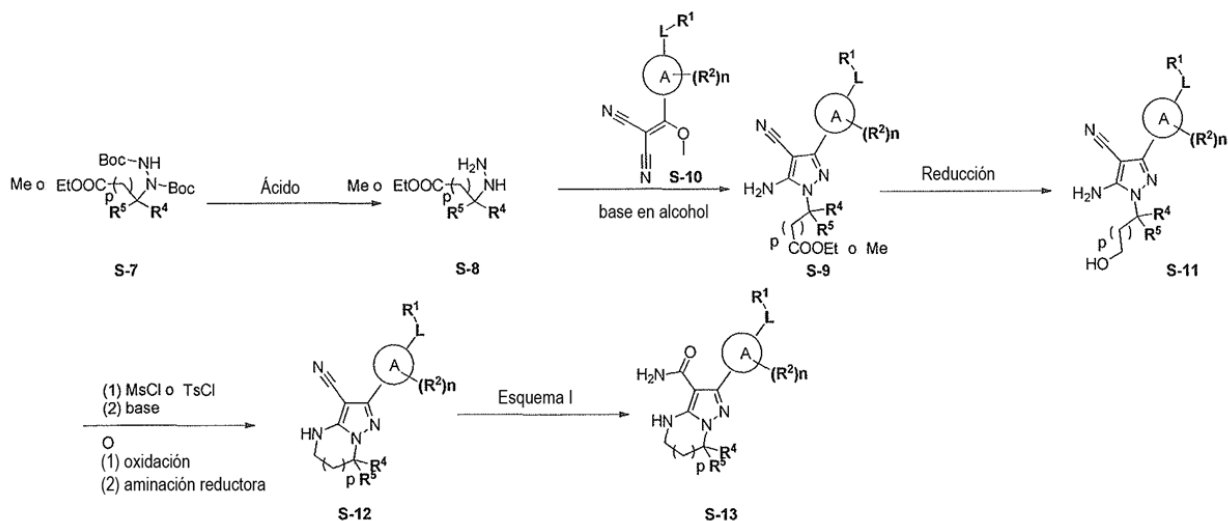
- 10 Los compuestos en cuestión y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse a partir de (a) materiales de partida comercialmente disponibles, (b) materiales de partida conocidos que pueden prepararse como se describe en procedimientos bibliográficos, (c) intermedios nuevos descritos en los esquemas y procedimientos experimentales de la presente memoria. En la elaboración de los compuestos de la invención, el orden de las etapas sintéticas puede variarse para aumentar el rendimiento del producto deseado. Algunos compuestos de esta
- 15 invención pueden generarse mediante los procedimientos mostrados en los siguientes esquemas de reacción y en la descripción de los mismos.

Esquema I



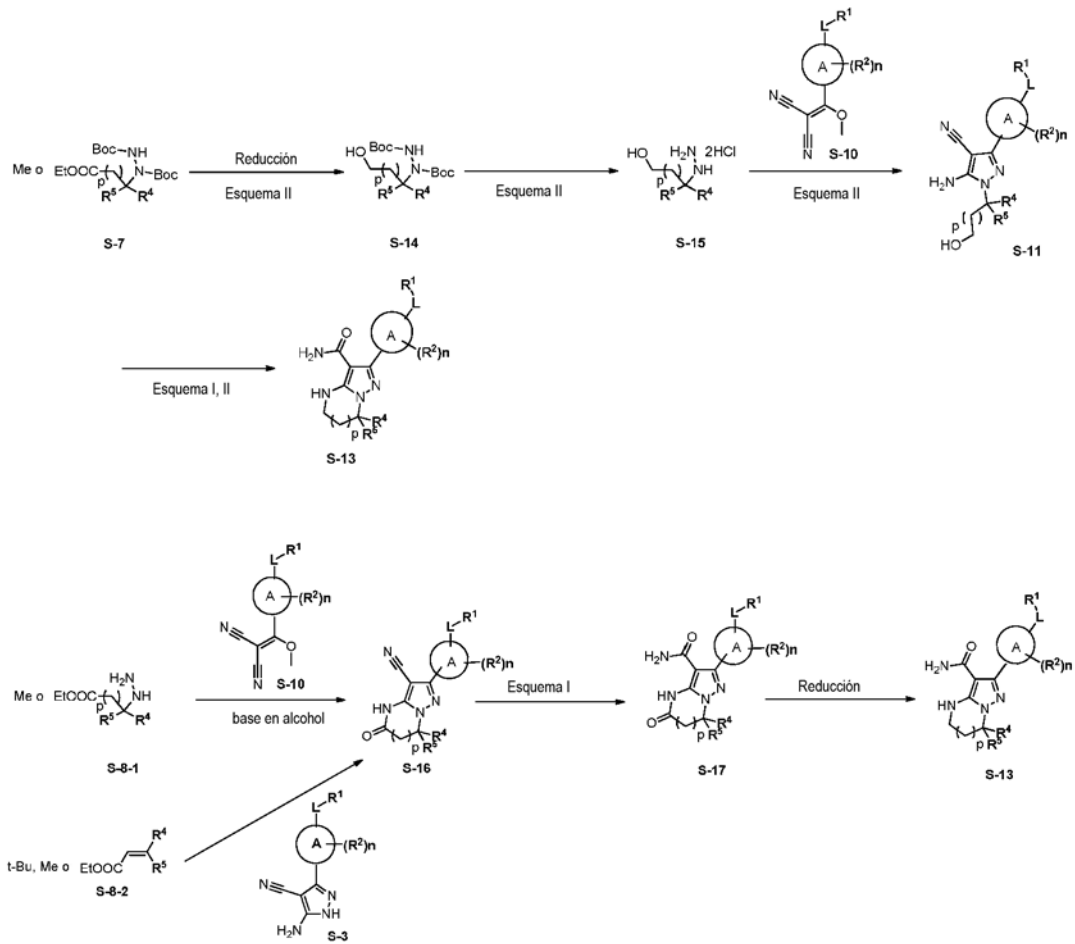
- 20 El Esquema I anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar el compuesto S-6 de esta invención, donde A, R₁, R₂, R₄, R₆, L y n son como se describen en la presente memoria. La reacción de la metilcetona **S-1** en acetales de *N,N*-dialquilformamidas o acetales de *N,N*-dialquilacetamida a temperatura de reflujo durante varias horas procuraba la 3-dialquilamino-1-(aril, heteroaril o alquil)-2-propen-1-ona **S-2**. El intermedio **S-**
- 25 **3** puede prepararse mediante procedimientos sustancialmente similares a los descritos en las publicaciones de patente internacional n^o WO 2001/019829 y n^o WO 2011/046964. La reacción de intermedio **S-3** y una 3-dialquilamino-1-(aril, heteroaril o alquil)-2-propen-1-ona **S-2** adecuadamente sustituida en ácido débil tal como ácido acético o en un disolvente inerte tal como tolueno, acetonitrilo o dimetoxietano con ácido catalítico a 80 °C a temperatura de reflujo durante varias horas procuraba el compuesto de nitrilo **S-4**. La reducción del anillo de
- 30 pirimidina con agentes reductores tales como borohidruro de sodio (NaBH₄), Pd/C o NaBH₄, seguida de Pd/C, daba la tetrahidropirazolopirimidina **S-5**, y la posterior hidrólisis de nitrilo en condiciones alcalinas tales como NaOH o KOH más H₂O₂ en alcohol, o en condiciones ácidas tales como H₃PO₄, H₂SO₄ o BF₃·HOAc, facilitaba la carboxamida S-6.

Esquema II



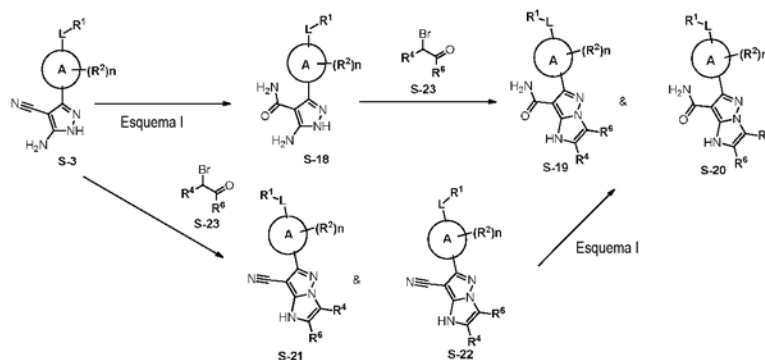
El Esquema II describe una ruta sintética general para preparar la carboxamida **S-13**, donde A, R₁, R₂, R₄, R₅, L, n y p son como se describe en la presente memoria. La hidrazina protegida **S-7** conocida puede prepararse 5 convenientemente mediante los procedimientos descritos en la bibliografía (J. Med. Chem. 1992, 35, 2392). La desprotección con ácido, seguida de condensación de este bloque de construcción con el intermedio **S-10** (también descrito en las publicaciones de patente internacional n° WO 2001/019829 y n° WO 2011/046964) en disolvente alcalino tal como TEA/etanol procuraban el éster de pirazol **S-9**. El alcohol de pirazol **S-11** puede prepararse a partir de un éster **S-9** mediante un proceso reductor. Los agentes reductores que pueden usarse para este proceso 10 incluyen, pero no se limitan a, LiBH₄, NaBH₄ y superhidruro. La *N*-alquilación intramolecular o aminación reductora daban los nitrilos **S-12**, que se convertían en la carboxamida **S-13** mediante los mismos procedimientos descritos en el Esquema I.

Esquema III



El Esquema III describe rutas alternativas para preparar la carboxamida **S-13**.

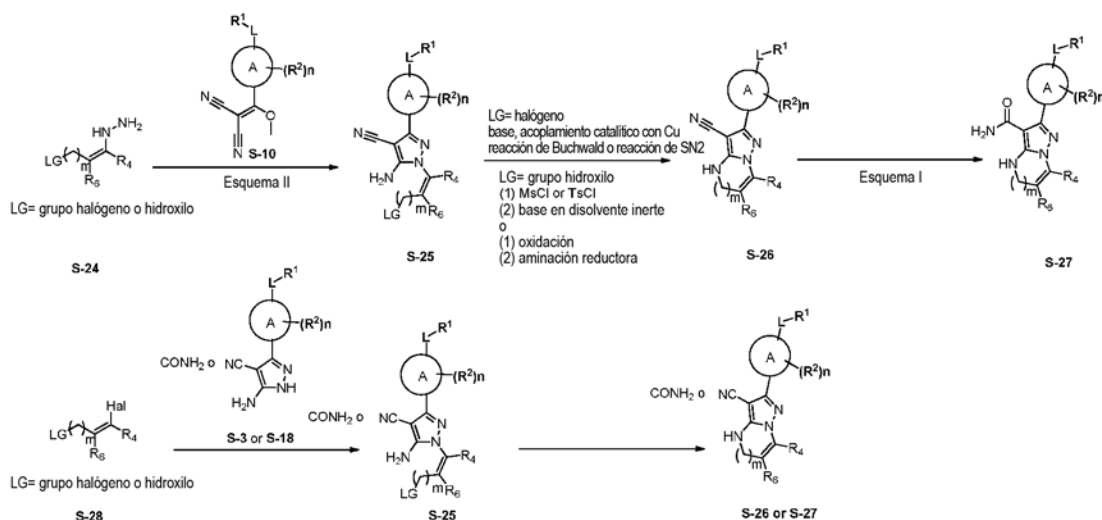
Esquema IV



5

El Esquema IV anterior muestra rutas sintéticas generales que se han usado para preparar los compuestos **S-19** y **S-20** de esta invención, donde A, R₁, R₂, R₄, R₆, L y n son como se describen en la presente memoria. La hidrólisis del nitrilo **S-3** procuraba la carboxamida de pirazol **S-18** mediante los mismos procedimientos que se describen en el Esquema I. La ciclación de la carboxamida de pirazol **S-18** o el nitrilo de pirazol **S-3** con las halogenocetonas comercialmente disponibles o preparadas **S-23** daba los regioisómeros **S-19** y **S-20**, o **S-21** y **S-22**. Se hidrolizaron los nitrilos **S-21** y **S-22**, procurando las carboxamidas **S-19** y **S-20** de acuerdo con el Esquema I.

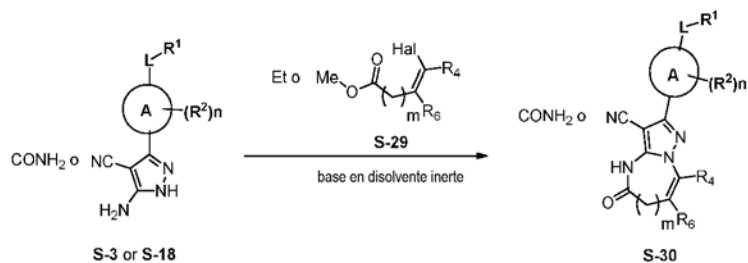
Esquema V



15

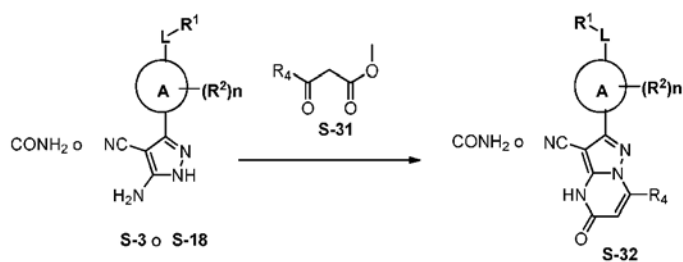
El Esquema V anterior muestra rutas sintéticas generales que se han usado para preparar el compuesto **S-27** de esta invención, donde A, R₁, R₂, R₄, R₆, L, m y n son como se describen en la presente memoria. Se preparó el pirazol **S-25** mediante ciclación del intermedio **S-10** con la hidrazina **S-24** comercialmente disponible o preparada en alcohol de acuerdo con una de las etapas del Esquema II. Se efectuó la ciclación intramolecular del intermedio **S-25** con el proceso incluyendo, pero no se limita a, acoplamiento catalítico con Cu, reacción de Buchwald, reacción de SN2 o aminación reductora. Finalmente, se hidrolizó el nitrilo **S-26** procurando la carboxamida **S-27** de acuerdo con el Esquema I. Como alternativa, la sustitución nucleofílica, seguida de ciclación intramolecular, procuraba la carboxamida **S-27**.

25

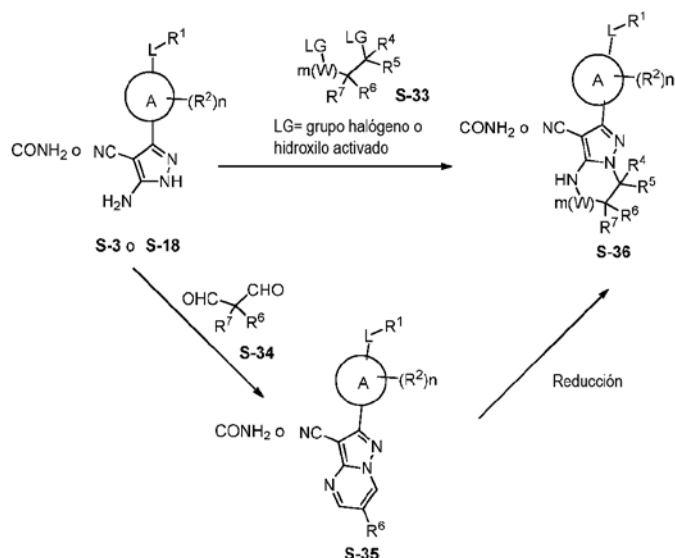
Esquema VI

5 El Esquema VI anterior muestra una ruta sintética general que se ha usado para preparar el compuesto **S-30** de esta invención, donde **A**, **R₁**, **R₂**, **R₄**, **R₆**, **L**, **m** y **n** son como se describen en la presente memoria. Se preparó la amida intramolecular **S-30** calentando la mezcla de nitrilo **S-3** o carboxamida **S-18** y éster **S-29** en disolvente inerte tal como DMF en presencia de una base tal como K₂CO₃ y TEA.

10

Esquema VII

15 El Esquema VII anterior muestra una ruta sintética general que se ha usado para preparar el compuesto **S-32** de esta invención, donde **A**, **R₁**, **R₂**, **R₄**, **L** y **n** son como se describen en la presente memoria. Se preparó la amida **S-32** calentando la mezcla de nitrilo **S-3** o carboxamida **S-18** y β-cetoéster **S-31** en ácido débil tal como ácidoacético o en un disolvente inerte tal como tolueno, acetonitrilo o dimetoxietano con ácido catalítico.

Esquema VIII

5

El Esquema VIII anterior muestra una ruta sintética general que se ha usado para preparar el compuesto **S-36** de esta invención, donde A, R₁, R₂, R₆, R₇, L, W, m y n son como se describen en la presente memoria. Se efectúa la ciclación intermolecular de nitrilo **S-3** o carboxamida **S-18** y el intermedio **S-33** comercialmente disponible o preparado en disolvente inerte tal como DMF en presencia de base tal como K₂CO₃ y TEA, procurando el compuesto **S-36**. Como alternativa, la condensación de nitrilo **S-3** o carboxamida **S-18** con dialdehído **S-34**, seguido de reducción, facilitaba el compuesto **S-36**.

EJEMPLOS

15 Los ejemplos siguientes pretenden ser puramente ejemplares y no debería considerarse que son limitantes en modo alguno. Se han hecho esfuerzos por asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deberían tomarse en consideración algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, la temperatura está en grados centígrados. Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa.

A menos que se indique otra cosa, las reacciones expuestas a continuación se efectuaron bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado en disolventes anhidros; se ajustaron a los matraces de reacción tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de jeringuilla y el material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

Se registraron los espectros de RMN-¹H en un instrumento Agilent que funciona a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de RMN-¹H usando CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃OD, D₂O, d₆-DMSO, d₆-acetona o (CD₃)₂CO como disolvente y tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl₃: 7,25 ppm; CD₃OD: 3,31 ppm; D₂O: 4,79 ppm; d₆-DMSO: 2,50 ppm; d₆-acetona: 2,05; (CD₃)₂CO: 2,05) como patrón interno. Cuando se reseñan las multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), cn (quintuplete), sx (sextuplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se reseñan en hercios (Hz).

35 Espectrómetro de LC-MS (Agilent 1260) Detector: MWD (190-400 nm), detector de masas: 6120 SQ

Fase móvil A: acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico, B: agua con 0,1 % de ácido fórmico. Columna: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 mm, 2,7 μm

Procedimiento de gradiente: Flujo: 1,8 ml/min

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,00	5	95
1,5	95	5
2,0	95	5
2,1	5	95
3,0	5	95

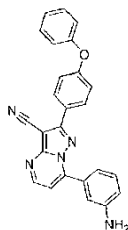
Se realizó la HPLC preparativa en una columna (150 × 21,2 mm de DI, 5 µm, Gemini NX-C18) a un caudal de 20 ml/min, volumen de inyección 2 ml a temperatura ambiente y detección UV a 214 nm y 254 nm.

En los siguientes ejemplos se usan las abreviaturas siguientes:

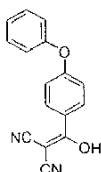
	salmuera	solución acuosa saturada de cloruro de sodio
10	BnNH ₂	bencilamina
	CbzCl	cloroformiato de bencilo
	DCM	diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
15	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMF-DMA	dimetilacetal de <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina
	DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
	DHP	3,4-dihidro-2H-pirano
20	EA	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HOAc	ácido acético
	H ₂ O ₂	solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (p/p) en H ₂ O
	IPA	isopropanol
25	MTBE	metil-terc-butiléter
	MsCl	cloruro de metanosulfurilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	Pd/C	paladio sobre carbono en polvo
	Pd(OH) ₂ /C	hidróxido de paladio sobre carbono en polvo
30	PE	éter de petróleo
	PPh ₃	trifenilfosfina
	Pre-TLC	cromatografía en capa fina preparada
	sat.	saturado
	Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
35	THF	tetrahidrofurano
	TEA	triethylamina
	TMSCHN ₂	(trimetilsilil)diazometano
	TMSCI	clorotrimetilsilano

40 Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos 1-4

Compuesto 1: 7-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonitrilo



Etapa 1: 2-(Hidroxi-(4-fenoxifenil)metilen)malononitrilo



5

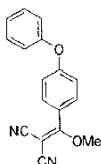
Se agitó una solución de ácido 4-fenoxibenzoico (300 g, 1,4 mol) en SOCl_2 (1,2 l) a 80 °C bajo N_2 durante 3 h. Se concentró la mezcla a vacío, dando el intermedio (315 g) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Se añadió gota a gota una solución del intermedio (315 g) en tolueno (800 ml) a una solución de propanodinitrilo (89,5 g, 1355 mmol) y DIEA (350 g, 2710 mmol) en THF (800 ml) a 0~5 °C durante 2 h. Se dejó calentar la mezcla resultante a TA y se agitó durante 16 h. Se inactivó la reacción con agua (2,0 l) y se extrajo con EA (2,0 l x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 1000 ml de solución acuosa de HCl 3 N y salmuera (2,0 l x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, dando el producto bruto (330 g, 93 %). RMN^{-1}H (DMSO- d_6) δ 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 262,9.

15

Etapa 2: 2-(Metoxi-(4-fenoxifenil)metilen)malononitrilo

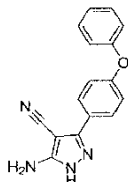


20

Se calentó una solución de 2-(hidroxi-(4-fenoxifenil)metilen)malononitrilo (50 g, 190,8 mmol) en $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (500 ml) a 75 °C durante 16 h. Se concentró entonces la mezcla hasta un residuo y se lavó con MeOH (50 ml), dando 25 g (47,5 %) de 2-(metoxi-(4-fenoxifenil)metilen)malononitrilo en forma de un sólido amarillo. RMN^{-1}H (DMSO- d_6) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,06 (m, 4H), 3,93 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 276,9.

25

Etapa 3: 5-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

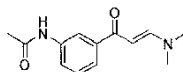


30

Se añadió hidrazina hidratada (20 ml) a una solución de 2-(metoxi-(4-fenoxifenil)metilen)malononitrilo (80 g, 290 mmol) en etanol (200 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 16 h y se concentró entonces, dando el producto bruto y se lavó con MeOH (30 ml), procurando 55 g (68,8 %) de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanquecino. RMN^{-1}H (DMSO- d_6) δ 12,11 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 6,43 (s a, 2H).

35

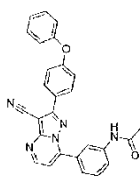
Etapas 4: (E)-N-(3-(3-(Dimetilamino)acrilil)fenil)acetamida



5

Se agitó una solución de N-(3-acetilfenil)acetamida (1,77 g, 10,0 mmol) en DMF-DMA (6 ml) con tamices moleculares (10 porciones) a 100 °C bajo N₂ durante 2 h. Se concentró la mezcla y se lavó con MTBE (30 ml), procurando 2,1 g (90 %) de (E)-N-(3-(3-(dimetilamino)acrilil)fenil)acetamida en forma de un sólido amarillo.

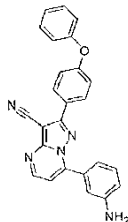
10 Etapas 5: N-(3-(3-Ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)acetamida



Se añadió 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (55 mg, 0,2 mmol) a una solución de (E)-N-(3-(3-(dimetilamino)acrilil)fenil)acetamida (46 mg, 0,2 mmol) en HOAc (5 ml). Se agitó la mezcla a 118 °C durante 4 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción hasta un residuo y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y salmuera (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, procurando 80 mg (90 %) de N-(3-(3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)acetamida en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 446.

20

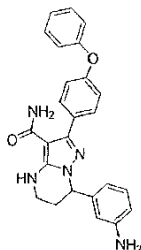
Etapas 6: 7-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



Se añadió HCl (3 ml) a una solución de N-(3-(3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)acetamida (285 mg, 0,64 mmol) en etanol (6 ml). Se agitó la mezcla a 75 °C durante 3 h. Se concentró, procurando 250 mg (97 %) de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 404.

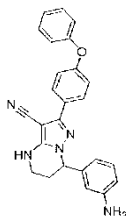
30

Compuesto 2: 7-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



35

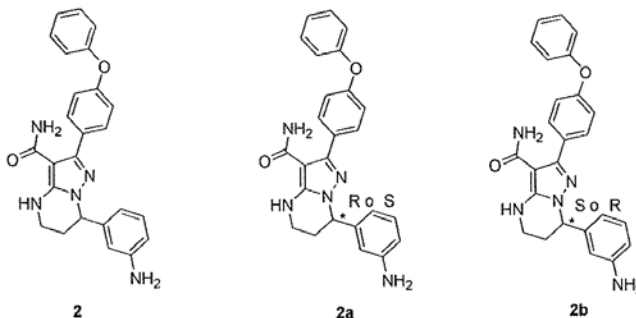
Etapas 1: 7-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



Se añadió NaBH_4 (70 mg, 1,86 mmol) a una solución de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (150 mg, 0,372 mmol) en etanol (10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h y a 60 °C durante 2 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción hasta un residuo y se repartió entre EA (50 ml) y salmuera (40 ml). Se separó la capa orgánica de la capa acuosa, se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, procurando 135 mg (bruto) de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 408.

10

Etapas 2: 7-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



15 Se añadieron una solución acuosa de NaOH 5 N (1 ml) y H_2O_2 (1 ml) a una solución de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (130 mg, 0,32 mmol) en DMSO (2 ml) y etanol (2 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 30 minutos, se concentró y se repartió entre EA (100 ml) y salmuera (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (3x100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA, procurando 35 mg (26 %) de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. RMN^{-1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,23-6,21 (m, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 426.

25

Se separó el compuesto **2** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **2a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 8,94 min en el análisis quiral) y el compuesto **2b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 10,11 min en el análisis quiral) mediante HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

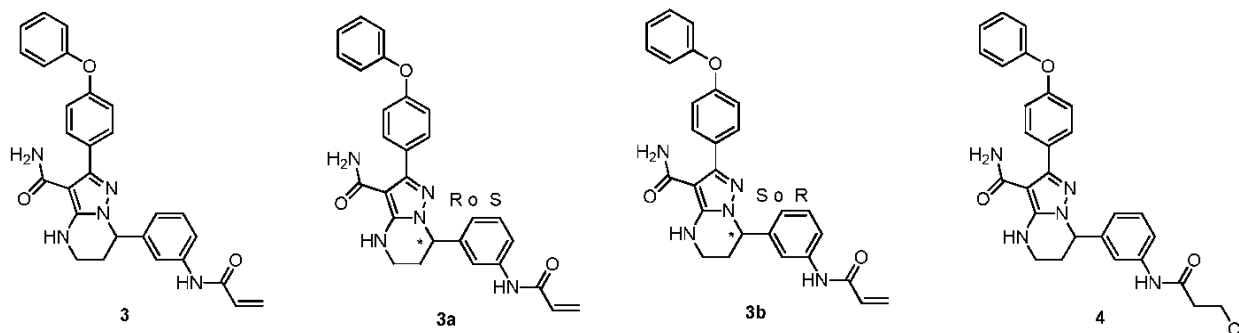
Columna	CHIRALCEL AS-H
Tamaño de columna	2 cm x 25 cm
Inyección	2 ml
Fase móvil	$\text{CO}_2/\text{MeOH} = 70/30$
Caudal	45 ml/min
Longitud de onda	UV 210 nm
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	6 mg/ml en fase móvil

Columna	CHIRALCEL AS-H
Equipamiento de SFC prep	DAICEL-SFC

Las condiciones del análisis quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK AD-H
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 um
Inyección	2 ul
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1% de trietilamina)= 50/50 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

- 5 Compuestos **3** y **4**: 7-(3-Acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y 7-(3-(3-cloropropanamido)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



- 10 Se añadió piridina (0,2 ml) a una solución de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (30 mg, 0,071 mmol) en DCM (2 ml). Se añadió entonces gota a gota cloruro de acrilóilo (6 mg, 0,084 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 0,5 h y se repartió entre DCM (20 ml) y salmuera (20 ml). Se separó la capa orgánica de la capa acuosa, se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por Pre-TLC (DCM/CH₃OH = 10/1), procurando 1,82 mg (5,38 %) de 7-(3-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,39-6,25 (m, 2H), 5,69 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 5,47-5,44 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 480.
- 15 2,21 mg de subproducto 7-(3-(3-cloropropanamido)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 1H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,83 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60-2,44 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 516,2.
- 25

Se preparó el compuesto **3a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 4,45 min) y **3b** (pico 2, R o S, tiempo de retención de 7,41 min) a partir de **2a** y **2b** de acuerdo con un procedimiento similar a los del compuesto **3**.

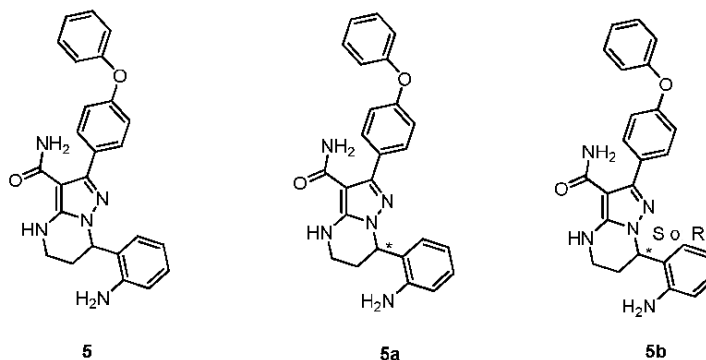
Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

30

Columna	CHIRALPAK AD-H
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 um
Inyección	2 ul
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1 % de trietilamina) = 50/50 (v/v)

Columna	CHIRALPAK AD-H
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 254 nm

Compuesto 5: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



5

Se preparó el producto deseado a partir de 1-(2-nitrofenil)etanona y 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con procedimientos similares a los de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (etapa 4 a etapa 5), compuesto **2** (etapa 1 y 2) y compuesto **68** (etapa 8) en condiciones apropiadas reconocidas por un especialistas en la materia. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (td, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,46 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 5,19 (s a, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,93 (td, *J* = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426,0.

Se separó el compuesto 5 en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **5a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 7,30 min en el análisis quiral) y el compuesto **5b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 9,68 min en el análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

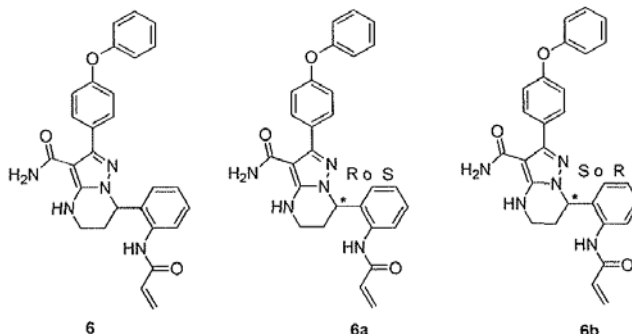
Columna	CHIRALCEL OD-H
Tamaño de columna	3 cm x 25 cm
Inyección	8 ml
Fase móvil	hexano/IPA = 50/50
Caudal	20 ml/min
Longitud de onda	UV 254 nm
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	4 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep.	DAICEL-YMC

Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

20

Columna	CHIRALPAK IC
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I. x 15 cm de L
Inyección	2 ul
Fase móvil	MeOH = 100 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 254 nm

Compuesto 6: 7-(2-Acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



5 Se preparó el compuesto deseado a partir del compuesto **5** y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto 3. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1 H), 6,24 (dd, J = 17,0, 1,9 Hz, 1H), 5,77-5,74 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 480.

10

Se prepararon el compuesto **6a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 4,02 min) y **6b** (pico 2, R o S, tiempo de retención de 6,68 min) a partir de **5a** y **5b** de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto 3.

Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

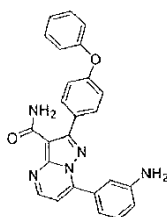
15

Columna	CHIRALPAK AD-H
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I. x 15 cm de L, 5 μm
Inyección	2 ul
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1% de trietilamina) = 70/30 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

Ejemplo 2: Síntesis de los compuestos 7 y 8

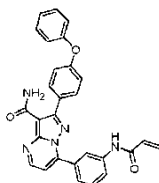
Compuesto 7: 7-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

20



Se añadió MnO₂ activo (100 mg, 1,15 mmol) a una solución de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (4 mg, 0,01 mmol) en DCE (2 ml). Se agitó la mezcla a 75 °C durante 2 h y se filtró. Se purificó el filtrado por Pre-TLC (DCM/CH₃OH = 10/1), procurando 2 mg (50 %) de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄ y CDCl₃-d₁) δ 8,62 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 4H), 6,90-6,86 (m, 1H).

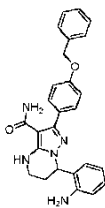
30 Compuesto 8: 7-(3-Acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



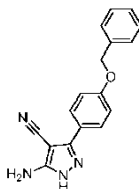
Se añadió TEA (3 gotas) a una solución de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol) en DCM (10 ml), seguido de cloruro de acrilóilo (32 mg, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 1 min y se repartió entre DCM (50 ml) y salmuera (50 ml). Se separó la capa orgánica de la capa acuosa, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por Pre-TLC (DCM/ CH_3OH = 10/1), procurando 12 mg (11 %) de 7-(3-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (dd, J = 10,1, 16,9 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 1,6, 16,9 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 1,6, 10,1 Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 476.

Ejemplo 3: Síntesis de los compuestos 9-10

15 Compuesto 9: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

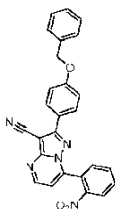


20 Etapas 1, 2, 3: 5-Amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



25 Se preparó el producto deseado a partir de ácido 4-(benciloxi)benzoico de acuerdo con procedimientos similares a los del (etapa 1 a 3) 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,39 (s a, 2H) y 5,16 (s, 2H).

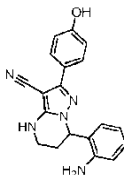
Etapas 4, 5: 2-(4-(Benciloxi)fenil)-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



30

35 Se preparó el producto deseado a partir de 1-(2-nitrofenil)etanona y 5-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con procedimientos similares a los de la (etapas 4 y 5) N-(3-(3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)acetamida en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia.

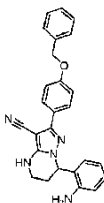
Etapa 6: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



5

Se añadió Pd/C al 10 % p/p (300 mg) a una solución de 2-(4-(benciloxi)fenil)-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (2 g, 4,47 mmol) en CH₃OH (20 ml) y DCM (20 ml). Se agitó la mezcla a TA bajo H₂ durante 16 h. Se filtró y se purificó por columna de cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/CH₃OH), procurando 0,92 g (62 %) de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 331,9.

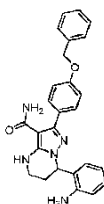
Etapa 7: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



15

Se añadieron (bromometil)benceno (204 mg, 1,2 mmol) y K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (331 mg, 1,0 mmol) en acetona (10 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 16 h. Se añadieron 50 ml de acetona y se filtró. Se concentró el filtrado, procurando 400 mg (95 %) de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 421,9.

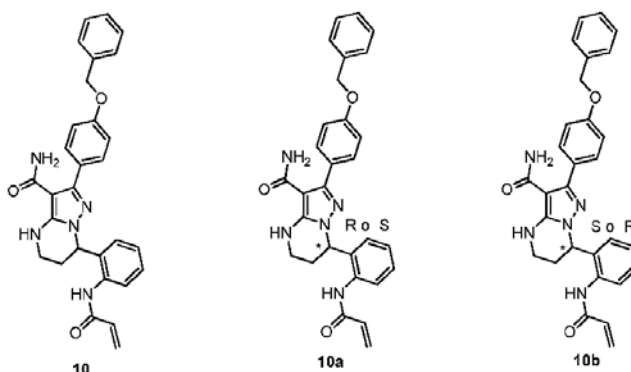
Etapa 8: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



25

Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47-7,33 (m, 7H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,19 (s a, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H) y 2,13-2,03 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 439,9.

Compuesto 10: 7-(2-Acrilamidofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 7H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (s a, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,59-5,57 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H) y 1,95-1,97 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 493,9.

- 10 Se separó el compuesto **10** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **10a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 3,15 min en análisis quiral) y el compuesto **10b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 3,91 min en análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK IC-3
Tamaño de columna	2 cm x 25 cm
Inyección	3 ml
Fase móvil	MeOH/ACN = 50/50
Caudal	10 ml/min
Longitud de onda	UV 220 nm
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	2,5 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep	DAICEL-YMC

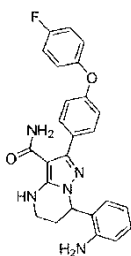
- 15 Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK IC
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I. x 15 cm de L, 5 μm
Inyección	3 μl
Fase móvil	MeOH/ACN= 50/50 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

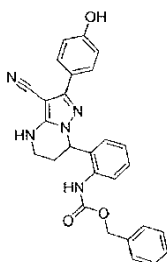
Ejemplo 4: Síntesis de los compuestos 11-12

20

Compuesto 11: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



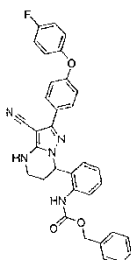
Etapa 1: 2-(3-Ciano-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo



5

Se añadieron K_2CO_3 (610 mg, 4,42 mmol) y $CbzCl$ (564 mg, 3,32 mmol) a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (730 mg, 2,21 mmol) en THF (30 ml). Después de agitar a 65 °C durante 16 h, se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el residuo entre 150 ml de DCM y 150 ml de salmuera. Se separaron las capas orgánicas de las capas acuosas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/ CH_3OH , procurando 370 mg (62 %) de 2-(3-ciano-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo en forma de un sólido blanco. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44-7,28 (m, 7H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 15 3,25-3,18 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H).

Etapa 2: 2-(3-Ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo

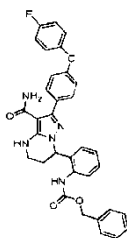


20

Se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (167 mg, 1,2 mmol), TEA (162 mg, 1,6 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (216 mg, 1,2 mmol) a una solución de 2-(3-ciano-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo (370 mg, 0,8 mmol) en 20 ml de DCM. Después de agitar a TA durante 16 h, se añadieron 100 ml de DCM, 10 ml de CH_3OH y 100 ml de salmuera a la mezcla. Se separaron las capas orgánicas de las capas acuosas, se lavaron con salmuera (100 ml \times 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/ CH_3OH , procurando 334 mg (75 %) de 2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo en forma de un sólido blanco. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,34 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 3H), 7,45-7,10 (m, 12H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 25 5,85-5,80 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H).

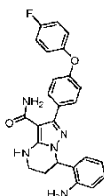
30

Etapa 3: 2-(3-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo



Se preparó el producto deseado a partir de 2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 577,9.

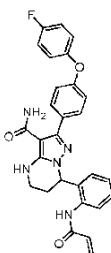
Etapas 4: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



10

Se añadió Pd/C al 10 % p/p (50 mg) a una solución de 2-(3-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbamato de bencilo (100 mg, 0,17 mmol) en 5 ml de DCM y 5 ml de CH₃OH. Después de agitar a TA bajo H₂ durante 16 h, se filtró la mezcla y se lavó la torta con DCM/CH₃OH (1/1, 50 ml). Se concentró el filtrado y se purificó por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/CH₃OH, procurando 10 mg (13 %) de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02-6,91 (m, 7H), 6,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H) y 2,31-2,20 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 443,9.

20 Compuesto 12: 7-(2-Acramidofenil)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

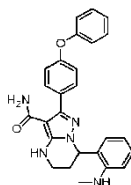


25 Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto 8. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 6H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,53-6,46 (m, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 5,87-5,76 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H) y 2,17-2,14 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 497,9.

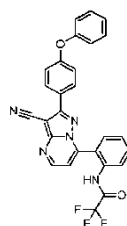
30

Ejemplo 5: Síntesis de los compuestos 13-14

Compuesto 13: 7-(2-(Metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



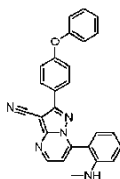
Etapa 1: *N*-(2-(3-Ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



5

Se añadieron tres gotas de DIEA y tres gotas de anhídrido trifluoroacético a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (60 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h y se repartió entonces entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). Se concentró la capa orgánica, dando el
10 producto en forma de un sólido amarillo (50 mg, rendimiento: 67%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

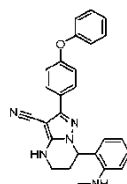
Etapa 2: 7-(2-(Metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



15

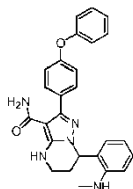
Se añadieron KOH (11,2 mg, 0,2 mmol) y CH₃I (0,5 ml) a una solución de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (50 mg, 0,1 mmol) en 5 ml de acetona. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 15 h y se concentró entonces para retirar la acetona. Se repartió el residuo entre 20 ml de agua y 20 ml
20 de EA. Se concentró la capa orgánica y se purificó por pre-TLC (PE/EA= 2/1), dando el producto en forma de un sólido blanco (15 mg, rendimiento: 37%). RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,47-7,38 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,77-6,69 (m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 417,9.

25 Etapa 3: 7-(2-(Metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



Se añadió NaBH₄ (100 mg) a una solución de 7-(2-(metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-
30 carbonitrilo (250 mg, 0,6 mmol) en 10 ml de EtOH. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 15 h y se concentró entonces retirando el EtOH. Se repartió el residuo entre 30 ml de agua y 30 ml de EA. Se concentró la capa orgánica. Se disolvió el residuo en 10 ml de MeOH, seguido de Pd/C al 10 % p/p (50 mg). Se agitó la mezcla de reacción a ta bajo 1 atm de H₂ durante 15 h. Se filtró entonces la mezcla. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE/EA= 1/1), dando el producto en forma de un sólido blanco (144 mg, rendimiento:
35 56,5 %). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 421,9.

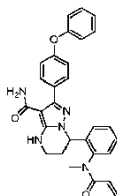
Etapa 4: 7-(2-(Metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



5

Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-(metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto **2**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,18-7,01 (m, 6H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 439,8.

Compuesto 14: 7-(2-(N-metilacrilamido)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



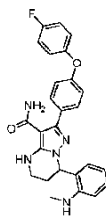
15

Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-(metilamino)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y cloruro de acrililo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,45-7,37 (m, 6H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 5H), 6,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,25-6,16 (m, 2H), 5,94-5,87 (m, 1H), 5,63-5,51 (m, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 3,41-3,22 (m, 5H), 2,41-1,97 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 493,9.

Ejemplo 6: Síntesis de los compuestos 15-16

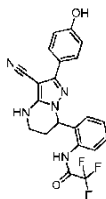
Compuesto 15: 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-7-(2-(metilamino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

25



Etapa 1: *N*-(2-(3-Ciano-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

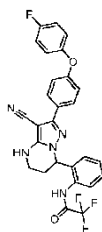
30



Se añadieron anhídrido trifluoroacético (1 gota) y DIEA (1 gota) a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-

4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (33,1 mg, 0,1 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar a TA durante 1 h, se repartió la mezcla entre 10 ml de DCM y 10 ml de salmuera. Se separó la capa orgánica de las capas acuosas, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, procurando 40 mg (93 %) de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 427,8.

Etapa2: *N*-(2-(3-Ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

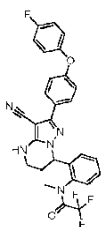


10

Se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico (17 mg, 0,12 mmol), TEA (21 mg, 0,2 mmol) y Cu(OAc)₂ (22 mg, 0,12 mmol) a una solución de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (42,7 mg, 0,10 mmol) en DCM (3 ml). Después de agitar a TA durante 16 h, se purificó la mezcla por Pre-TLC (DCM/CH₃OH= 20/1), procurando 30 mg (57 %) de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 3H), 7,52-7,37 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 521,8.

20

Etapa3: *N*-(2-(3-Ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida

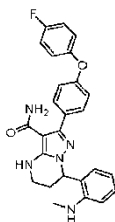


25

Se añadieron K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) y CH₃I (15 gotas) a una solución de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (187 mg, 0,36 mmol) en acetona (10 ml). Después de agitar a TA durante 2 h, se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, procurando 192 mg (100 %) de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 535,8.

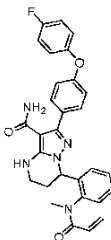
30

Etapa 4: 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-7-(2-(metilamino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto **2**. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,09-6,90 (m, 7H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,32-2,10 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 457,9.

Compuesto 16: 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-7-(2-(*N*-metilacrilamido)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida

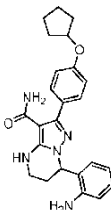


10

Se preparó el producto deseado a partir de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-7-(2-(metilamino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47-7,37 (m, 4H), 7,30-7,15 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,25-5,85 (m, 2H), 5,63-5,49 (m, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 6H), 2,45-2,20 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 511,9.

Ejemplo 7: Síntesis de los compuestos 17-18

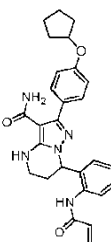
20 Compuesto 17: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carbonitrilo y bromociclopentano usando procedimientos similares a los del (etapa 7 y etapa 8) compuesto **9**, en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97-6,92 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,58-5,53 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,86-4,80 (m, 1H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 418,0.

30

Compuesto 18: 7-(2-Acroilamidofenil)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida



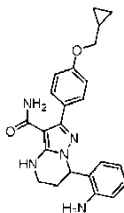
35

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **17** y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29

(t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 10,2, 17,0$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 3H) y 1,75-1,53 (m, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 471,9.

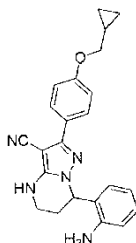
5 Ejemplo 8: Síntesis de los compuestos 19-20

Compuesto 19: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



10

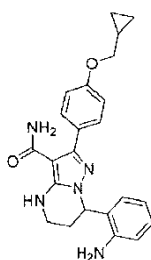
Etapa 1: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



15 Se añadieron (bromometil)ciclopropano (135 mg, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (331 mg, 1,0 mmol) en acetona (15 ml). Después de agitar a 56 °C durante 16 h, se filtró la mezcla. Se lavó la torta con acetona (20 ml x 2). Se concentró el filtrado, procurando 300 mg del producto deseado (78 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 386,0.

20

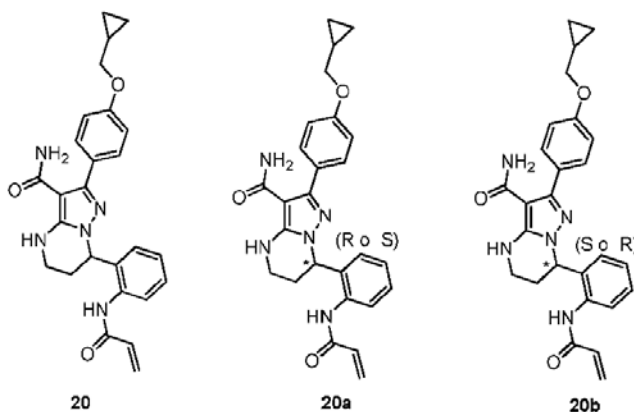
Etapa 2: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



25 Se añadieron una solución acuosa de NaOH (5 N, 2 ml) y H_2O_2 (2 ml) a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (350 mg, 0,91 mmol) en EtOH (4 ml) y DMSO (4 ml). Después de agitar a 60 °C durante 3 h, se repartió la mezcla entre 100 ml de H_2O y 100 ml de EA. Se separó la capa orgánica de las capas acuosas, se lavó con salmueras saturadas (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo por columna de cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH), procurando 150 mg (41 %) del producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,97-6,92 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H) y 0,34-0,30 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404,0.

35

Compuesto 20: 7-(2-Acrilamidofenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



5

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **19** y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 10,2, 16,7 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H) y 0,34-0,29 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+11]⁺ 457,9.

Se separó el compuesto **20** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **20a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 3,03 min en el análisis quiral) y el compuesto **20b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 3,82 min en el análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK IC-3
Tamaño de columna	2 cm x 25 cm
Inyección	3 ml
Fase móvil	MeOH/ACN= 50/50
Caudal	10 ml/min
Longitud de onda	UV 254 nm
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	2,5 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep	DAICEL-YMC

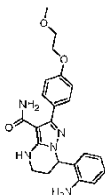
Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK IC
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 μm
Inyección	3 μl
Fase móvil	MeOH/ACN= 50/50 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

20

Ejemplo 9: Síntesis de los compuestos 21-22

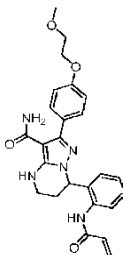
Compuesto 21: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo y 1-bromo-2-metoxietano usando procedimientos similares a los de (etapa 7 y etapa 8) el compuesto 9, en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,75 (s a, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,11 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H) y 2,13-2,05 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 407,9.

10

Compuesto 22: 7-(2-Acrilamidofenil)-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



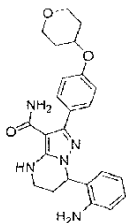
15

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto 21 y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto 8. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 10,5, 17,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 1,7, 17,0 Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 462,0.

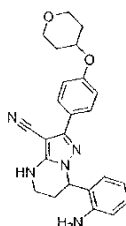
20

Ejemplo 10: Síntesis de los compuestos 23-24

25 Compuesto 23: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

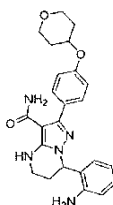


30 Etapa 1: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



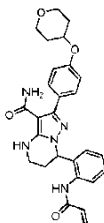
Se añadieron PPh_3 (78,6 mg, 0,25 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-ol (10 mg, 0,1 mmol) a una solución de 7-(2-aminofenil)-2-(4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (33 mg, 0,1 mmol) en THF (5 ml).
 5 Se añadió entonces gota a gota DIAD (51 mg, 0,25 mmol) a la mezcla a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 10 min bajo N_2 . Se dejó calentar la mezcla a ta y se agitó a TA durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió entre DCM (20 ml) y salmuera (20 ml). Se separó la capa orgánica de las capas acuosas, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por Pre-TLC (DCM/ CH_3OH = 10/1), procurando 5 mg (12 %) de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un aceite incoloro. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 415,9.

15 Etapa 2: 7-(2-Aminofenil)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



20 Se preparó el producto deseado a partir de 7-(2-aminofenil)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H)
 25 y 1,64-1,52 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 433,9.

Compuesto 24: 7-(2-Acrilamidofenil)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



30

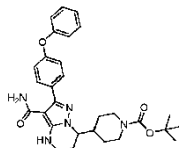
Se preparó el compuesto deseado a partir del compuesto 23 y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto 8. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 5,82-5,74 (m, 2H), 4,66-4,51 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 3H) y 1,64-1,51 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 487,9.

35

Ejemplo 11: Síntesis de los compuestos 25-27

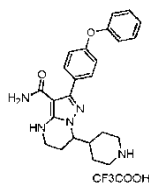
Compuesto 25: 7-(1-(Terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

5



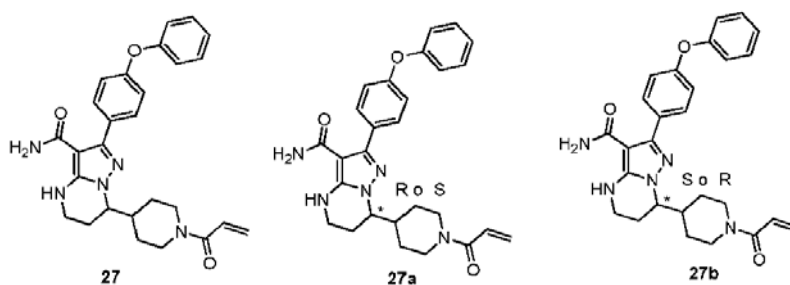
Se preparó el producto deseado a partir de 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con los procedimientos de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (etapa 4 a 5) y el compuesto **2** (etapa 1 y 2) en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (CD₃OD-*d*₄) δ 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 4H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,39-1,12 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 518,0.

15 Compuesto 26: Trifluoroacetato de 7-(piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



20 Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **25** de acuerdo con un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto **38**. RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,47 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,72 (s a, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 4H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 418,0.

25 Compuesto 27: 7-(1-Aciloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **26** y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,07 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 471,9.

35

Se separó el compuesto **27** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **27a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 6,49 min en el análisis quiral) y el compuesto **27b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 8,03 min en el análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

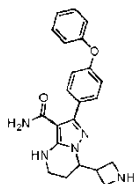
Columna	CHIRALPAK IC
Tamaño de columna	2 cm x 25 cm
Inyección	2 ml
Fase móvil	MeOH/ACN= 60/40
Caudal	15 ml/min
Longitud de onda	UV 254 nm
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	0,5 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep.	DAICEL-YMC

Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK IC
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 μ m
Inyección	2 μ l
Fase móvil	MeOH/ACN= 60/40 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

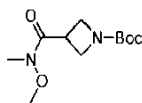
5 Ejemplo 12: Síntesis de los compuestos 28-29

Compuesto 28: 7-(Azetidin-3-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



10

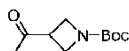
Etapla 1: 3-(Metoxi(metil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Se añadieron DCC (7,11 g, 34,5 mmol), Et₃N (5,18 g, 51,2 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (3,44 g, 35,3 mmol) a una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (5,15 g, 25,6 mmol) en THF (100 ml) y se agitó la reacción a TA durante aproximadamente 16 h. Se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, se repartió el residuo entre EA (100 ml) y agua (50 ml) y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EA (50 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se concentraron a presión reducida para retirar el disolvente y se purificaron entonces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 200-300, CH₂Cl₂/MeOH= 20/1), dando el producto bruto (~8,0 g) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/e [M+23]⁺ 266,9, [M-55]⁺ 189,0.
- 20

Etapla 2: 3-Acetilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo

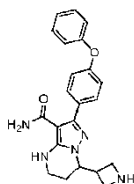
25



Se añadió CH₃MgBr (43 ml, 43 mmol) a una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de terc-

butilo (7,0 g, 28,7 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C y se calentó entonces lentamente a TA durante aproximadamente 2 h. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10 % (30 ml) a la mezcla y se extrajo con EA (50 ml x 3), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 200-300, PE/EA= 2/1), dando el producto bruto (4,0 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/e [M-55]⁺ 144,0.

Compuesto 28: 7-(Azetidin-3-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



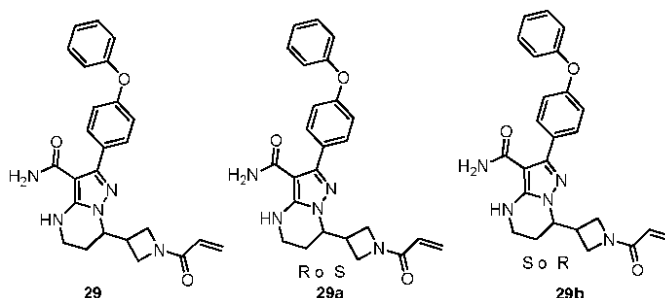
10

Se preparó el producto deseado a partir de 3-acetilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo y 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con los procedimientos de 7-(3-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (etapas 4 a 5), compuesto **2** (etapas 1 y 2) y compuesto **38** (etapa 2), en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s a, 1H), 8,44 (s a, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (s a, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 390,0.

15

Compuesto 29: 7-(1-Aciloilazetidin-3-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

20



Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **28** y cloruro de aciloilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,69 (s a, 1H), 6,37-6,26 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 444,0.

25

Se separó el compuesto **29** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **29a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 10,54 min en el análisis quiral) y el compuesto **29b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 13,98 min en el análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

30

Columna	CHIRALCEL OJ-H
Tamaño de columna	2 cm x 25 cm
Inyección	3 ml
Fase móvil	CO ₂ /(70 % de MeOH-30 % de ACN)= 75/25
Caudal	45 ml/min
Longitud de onda	UV 220 nm
Temperatura	35 °C

Columna	CHIRALCEL OJ-H
Solución de muestra	3 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep.	DAICEL-SFC

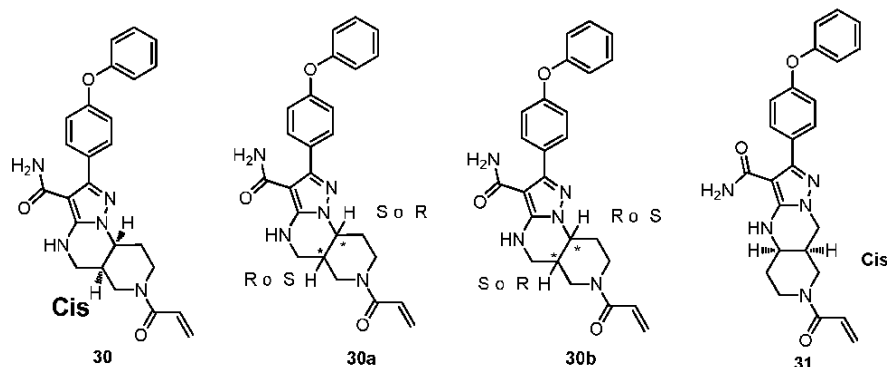
Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALPAK AD
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I. x 15 cm de L, 5 μ m
Inyección	3 μ l
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1 % de trietilamina)= 70/30 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

5 Ejemplo 13: Síntesis de los compuestos 30-31

Compuesto carboxamida y carboxamida 30: Cis-7-acriloil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidropirazolo[1,5-a]pirido[3,4-e]pirimidin-3-cis-7-acriloil-2-(4-fenoxifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-d]pirimidin-3-

10



Se preparó el producto deseado a partir de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con los procedimientos del compuesto **27**, en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,18-6,06 (m, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,84-3,34 (m, 5H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 443,9.

20

Se separó el compuesto **30** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **30a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 10,64 min en el análisis quiral) y el compuesto **30b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 15,18 min en el análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

Columna	CHIRALCEL ID
Tamaño de columna	3 cm x 25 cm
Inyección	7 ml
Fase móvil	MeOH/EA= 30/70
Caudal	25 ml/min
Longitud de onda	UV 254 nm

Columna	CHIRALCEL ID
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	2 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep.	DAICEL-YMC

Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

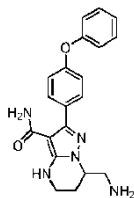
Columna	CHIRALPAK AD-H
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 µm
Inyección	3 µl
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1 % de trietilamina)= 50/50 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

5 Se obtuvo el compuesto **31** en forma de un subproducto en la preparación del compuesto **30**. RMN-¹H (DMSO-d₆ a 80 °C) δ 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,82 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,42 (s a, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (s a, 2H), 5,68 (dd, *J* = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 5,4, 12,2 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,28 (td, *J* = 4,0, 10,4 Hz, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 443,9.

10

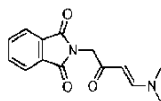
Ejemplo 14: Síntesis de los compuestos 32-33

Compuesto 32: 7-(Aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



15

Etapa 1: (*E*)-2-(4-(Dimetilamino)-2-oxobut-3-enil)isoindolin-1,3-diona

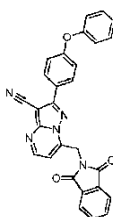


20

Se añadieron algunos tamices moleculares de 4A a una solución de 2-(2-oxopropil)isoindolin-1,3-diona (1 g, 4,9 mmol) en 20 ml de DMF-DMA. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C bajo N₂ durante 15 h. Después de enfriar a TA, se filtró la mezcla y se recogieron 600 mg (47,5 %) de (*E*)-2-(4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enil)isoindolin-1,3-diona bruta en forma de un sólido. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 259,1.

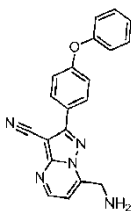
25

Etapa 2: 7-((1,3-Dioxoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



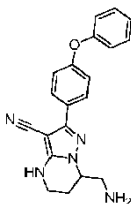
Se agitó una mezcla de (*E*)-2-(4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enil)isoindolin-1,3-diona (600 mg, 2,33 mmol) y 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrilo (642 mg, 2,33 mmol) en 20 ml de HOAc y se calentó a 120 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla y se suspendió en 30 ml de disolvente (PE/EA= 4/1). Se filtró la mezcla y se purificó el sólido por pre-TLC (DCM/EA= 50/1), dando 430 mg (40 %) de 7-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 5H), 5,32 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 472,1.

10 Etapa 3: 7-(Aminometil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



15 Se añadieron 12 gotas de hidrato de hidrazina a una solución de 7-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (290 mg, 0,62 mmol) en 5 ml de MeOH y 5 ml de dioxano. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 60 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla y se suspendió en 20 ml de disolvente (DCM/MeOH= 10/1). Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EA seguido de DCM/MeOH (10/1), dando 150 mg (71 %) de 7-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 342,1.

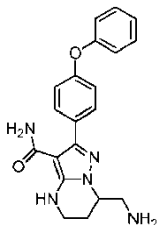
20 Etapa 4: 7-(Aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



25 Se añadió NaBH₄ (200 mg) a una solución de 7-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (150 mg, 0,44 mmol) en 20 ml de EtOH. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 15 h. Se concentró la mezcla para retirar el disolvente. Se repartió el residuo entre EA (20 ml) y agua (20 ml). Se concentraron las capas orgánicas, dando 150 mg (100 %) de 7-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo bruto en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 346,0.

30

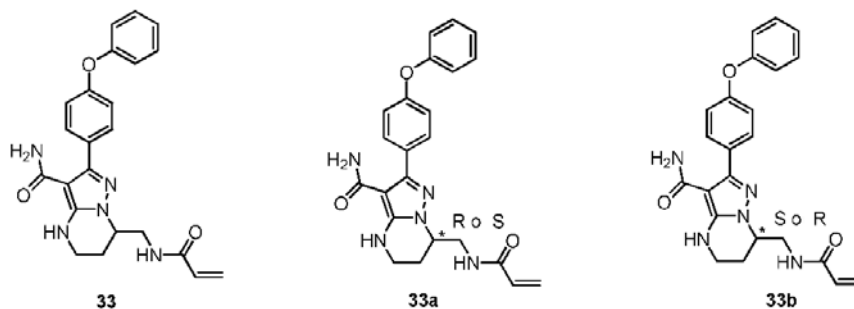
Etapa 5: 7-(Aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



35 Se añadieron 1 ml de DMSO, 0,5 ml de NaOH (5N) y 0,5 ml de H₂O₂ (solución acuosa al 30 %) a una solución de 7-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (15 mg, 0,043 mmol) en 2 ml de EtOH. Después de agitar a 60 °C durante 2 h, se concentró la mezcla para retirar el EtOH. Se repartió el residuo entre agua (30 ml) y EA (20 ml). Se concentró la fase orgánica y se purificó por pre-HPLC eluyendo con 20 % a 40 %

de CH₃CN en TFA al 0,1 % en H₂O. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante una noche, dando el producto en forma de una sal de TFA (10 mg, 64 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s a, 3H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 4H), 6,77 (s a, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 4H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 364,0.

Compuesto 33: 7-(Acrilamidometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



10

Se añadieron Et₃N (4 gotas) y cloruro de acrilóilo (46,5 mg, 0,52 mmol) a una solución de 7-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (125 mg, 0,344 mmol) en 5 ml de DCM. Después de agitar a ta durante 30 min, se repartió la mezcla entre agua (10 ml) y DCM (5 ml). Se concentró la capa orgánica y se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH= 20/1), dando 40 mg (28 %) de producto. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,33 (dd, J = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 1,9, 10,1 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 2,14-1,94 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 417,9.

15

Se separó el compuesto **33** en dos estereoisómeros enantioméricos, el compuesto **33a** (pico 1, R o S, tiempo de retención de 6,04 min en análisis quiral) y el compuesto **33b** (pico 2, S o R, tiempo de retención de 8,87 min en análisis quiral) por HPLC prep. quiral. Las condiciones de separación quiral se muestran a continuación.

20

Columna	CHIRALCEL AD-H
Tamaño de columna	3 cm x 25 cm
Inyección	5 ml
Fase móvil	CO ₂ /MeO= 75/25
Caudal	65 ml/min
Longitud de onda	UV 220 nm
Temperatura	35 °C
Solución de muestra	4,5 mg/ml en fase móvil
Equipamiento de SFC prep.	DAICEL-SFC

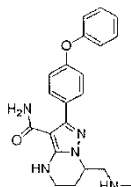
Las condiciones de análisis quiral se muestran a continuación.

25

Columna	CHIRALPAK AD-H
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I. x 15 cm de L, 5 μm
Inyección	1 μl
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1 % de trietilamina)= 70/30 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

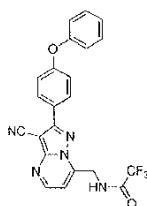
Ejemplo 15: Síntesis de los compuestos 34-35

Compuesto 34: 7-((Metilamino)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



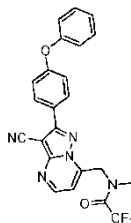
5

Etapa 1: *N*-((3-Ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida



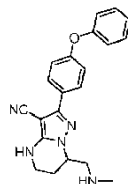
10 Se añadieron 3 gotas de DIEA y 2 gotas de anhídrido trifluoroacético a una solución de 7-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (50 mg, 0,147 mmol) en 5 ml de DCM. Después de agitar a ta durante 2 h, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo la mezcla con DCM (5 ml × 2). Se concentraron las capas de DCM, dando un sólido amarillo (50 mg, 78 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 2: *N*-((3-Ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida



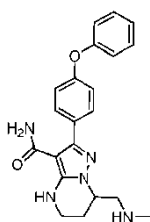
20 Se añadieron K_2CO_3 (50 mg) y CH_3I (0,5 ml) a una solución de *N*-((3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (40 mg, 0,091 mmol) en 5 ml de acetona. Después de agitar a ta durante 4 h, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre 10 ml de agua y 10 ml de DCM. Se concentró la capa orgánica y se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH= 20/1), dando un sólido amarillo (30 mg, 73 %). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 451,9.

25 Etapa 3: 7-((Metilamino)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



30 Se añadió $NaBH_4$ (50 mg) a una solución de *N*-((3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetamida (40 mg, 0,089 mmol) en 15 ml de EtOH. Después de agitar a ta durante 30 min, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre 20 ml de agua y 20 ml de EA. Se concentró la capa de EA y se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH= 5/1), dando un sólido blanco (20 mg, 63 %). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 359,9.

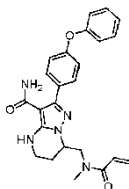
Etapa 4: 7-((Metilamino)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se añadieron 1 ml de DMSO, 0,5 ml de NaOH (5 N) y 0,5 ml de H₂O₂ (solución al 30 %) a una solución de 7-((metilamino)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (20 mg, 0,0557 mmol) en 5 ml de EtOH. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 h. Se concentró entonces la mezcla retirando el EtOH. Se repartió el residuo entre agua (20 ml) y EA (20 ml). Se concentró la capa de EA, dando el producto en forma de un sólido blanco (10 mg, rendimiento: 48 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 378,0.

10

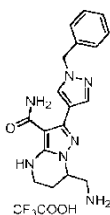
Compuesto 35: 7-((N-Metil(acrilamido)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



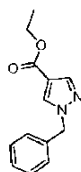
15 Se añadieron Et₃N (3 gotas) y cloruro de acrililoilo (33 mg, 0,366 mmol) a una solución de 7-((metilamino)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (92 mg, 0,244 mmol) en 5 ml de DCM. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 30 min. Se repartió entonces la mezcla entre agua (30 ml) y DCM (20 ml). Se concentró la fase orgánica y se purificó por pre-TLC (DCM/MeOH= 15/1), dando el producto en forma de un sólido blanco (25 mg, rendimiento: 24 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆ y D₂O a 80 °C) δ 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,75-6,57 (m, 2H), 6,10-5,85 (m, 1H), 5,67-5,50 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,14-1,90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 432,0.

Ejemplo 16: Síntesis de los compuestos 36-37

25 Compuesto 36: Trifluoroacetato de 7-(aminometil)-2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

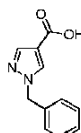


30 Etapa 1: 1-Bencil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió BnBr (42,7 g, 250 mmol) a una mezcla de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (35,0 g, 250 mmol) y K_2CO_3 (69,0 g, 500 mmol) en CH_3CN (250 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 18 h y se concentró. Se suspendió el residuo en EA (500 ml), se lavó con agua (200 ml \times 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, dando el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (53,0 g, 91,2 %). RMN- 1H ($DMSO-d_6$) δ 8,46 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,74-7,19 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,21 (c, 2H, $J = 5,4$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 5,4$ Hz). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 231,0.

Etapa 2: Ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

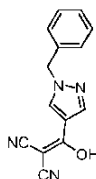


10

Se agitó y calentó a reflujo durante 6 h una mezcla de 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (53,0 g, 0,23 mol) y LiOH (19,4 g, 0,46 mol) en THF (100 ml) y H_2O (100 ml). Se retiró entonces el THF, se acidificó el residuo con HCl 6 N, se formó un precipitado, se filtró y se secó, dando el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (44,0 g, 92,8 %). RMN- 1H ($DMSO-d_6$) δ 12,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 5,37 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 202,9.

15

Etapa 3: 2-((1-Bencil-1H-pirazol-4-il)(hidroxi)metilen)malononitrilo

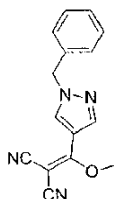


20

Se calentó a reflujo durante 3 h una solución de ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (25,0 g, 123,8 mmol) en $SOCl_2$ (250 ml). Se concentró la mezcla a vacío, dando el intermedio, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió gota a gota una solución del intermedio en tolueno (250 ml) a una solución de propanodinitrilo (8,2 g, 12,8 mmol) y DIEA (32,0 g, 247,6 mmol) en THF (250 ml) a 0~5 °C durante 1 h. Se dejó calentar la mezcla resultante a TA y se agitó durante 16 h. Se inactivó la reacción con agua (500 ml) y se extrajo con EA (500 ml \times 3). Se lavaron las fases orgánicas con HCl 3 N (500 ml), salmuera (500 ml \times 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, dando el producto bruto (26,5 g, 85,0 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 250,9.

25

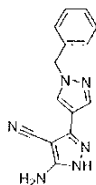
30 Etapa 4: 2-((1-Bencil-1H-pirazol-4-il)(metoxi)metilen)malononitrilo



Se calentó a 75 °C durante 16 h una solución de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)(hidroxi)metilen)malononitrilo (26,5 g, 106 mmol) en $CH(OMe)_3$ (250 ml). Se concentró entonces la solución. Se lavó el residuo con MeOH (50 ml), dando 14,5 g (51,8 %) de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)(metoxi)metilen)malononitrilo en forma de un sólido blanquecino. RMN- 1H ($DMSO-d_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,24 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 264,9.

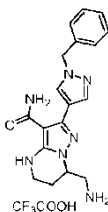
35

40 Etapa 5: 5-Amino-2'-bencil-3,4'-bi(1H-pirazol)-4-carbonitrilo



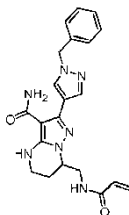
Se agitó a TA durante 4 h una mezcla de 2-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)(metoxi)metilen)malononitrilo (14,5 g, 54,9 mmol) e hidrato de hidrazina (10 ml) en EtOH (500 ml). Se concentró entonces la mezcla, dando el producto bruto, se lavó con MeOH, procurando 10 g (69,0 %) de 5-amino-2-bencil-3,4'-bi(1H-pirazol)-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanquecino. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 11,76 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 6,11 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 264,9.

Compuesto 36: Trifluoroacetato de 7-(aminometil)-2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 5-amino-2-bencil-3,4'-bi(1H-pirazol)-4-carbonitrilo y (*E*)-2-(4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con los procedimientos (etapas 2 a 5) del compuesto **32**, en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,97 (s a, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,37-3,16 (m, 4H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 352,0.

20 Compuesto 37: 7-(Acrilamidometil)-2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

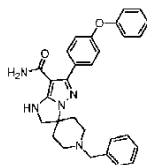


25 Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **36** y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 6,25 (s a, 2H), 6,25 (dd, *J* = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 405,9.

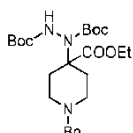
30

Ejemplo 17: Síntesis de los compuestos 38-40

Compuesto 38 1'-Bencil-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida



Etapa 1: 1-(1-Bencil-4-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo

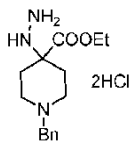


5

Se añadió n-BuLi (2,5 M, 0,6 ml) a una solución de diisopropilamina (153 mg, 1,5 mmol) en THF (20 ml) a -75 °C bajo N₂. Después de 5 min, se añadió 1-bencilpiperidin-4-carboxilato de etilo (247 mg, 1,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a -70 °C durante 10 min, antes de añadir azodicarboxilato de di-terc-butilo (345 mg, 1,5 mmol). Se agitó la reacción durante 30 min, se inactivó entonces con NH₄Cl acuoso (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando el producto bruto (350 mg, 72 %) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 478,3.

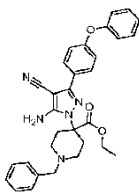
Etapa 2: Clorhidrato de 1-bencil-4-hidrazinilpiperidin-4-carboxilato de etilo

15



Se calentó a reflujo durante 2 h una mezcla de 1-(1-bencil-4-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)hidrazino-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (1,0 g, 2,09 mmol) y HCl conc. (1,0 ml) en MeOH (10 ml). Se concentró entonces la mezcla, dando el producto bruto (650 mg, 88,9 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 278,0.

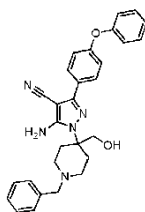
Etapa 3: 4-(5-Amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-bencilpiperidin-4-carboxilato de etilo



25

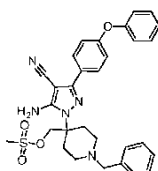
Se calentó a reflujo durante 16 h una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-4-hidrazinilpiperidin-4-carboxilato de etilo (580 mg, 1,57 mmol), 2-(metoxi-(4-fenoxifenil)metil)malononitrilo (433 mg, 1,57 mmol) y TEA (475 mg, 4,71 mmol) en CHCl₃ (20 ml) bajo N₂. Se concentró la mezcla y se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice usando EA al 50 % en PE como eluyente, dando el producto (280 mg 34,2 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 521,9.

Etapa 4: 5-Amino-1-(1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



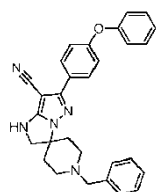
Se añadió NaBH_4 (8 mg, 0,2 mmol) a una solución de 4-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-bencilpiperidin-4-carboxilato de etilo (52 mg, 0,1 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 10 min, se inactivó la reacción con agua (5 ml) y se extrajo con EA (10 ml \times 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron, dando el producto bruto (34 mg, 70,9 %) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 480,0.

10 Etapa 5: Metanosulfonato de (4-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-bencilpiperidin-4-il)metilo



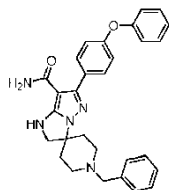
15 Se añadió MsCl (14 mg, 0,12 mmol) a una solución de 5-amino-1-(1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (50 mg, 0,1 mmol) y TEA (20 mg, 0,20 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se inactivó la reacción con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml \times 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron y purificaron por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM), dando el producto (35 mg, 62,8 %) en forma de un sólido amarillo. RMN^{-1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,49 (s a, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,88-2,55 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,92-186 (m, 2H). MS (ESI, 20 m/e) $[\text{M}+1]^+$ 557,9.

Etapa 6: 1'-Bencil-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carbonitrilo



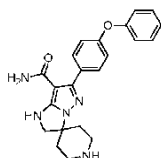
25 Se calentó a 50 °C durante 16 h una mezcla de metanosulfonato de (4-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-bencilpiperidin-4-il)metilo (35 mg, 0,06 mmol) y Cs_2CO_3 (31 mg, 0,09 mmol) en DMF (2 ml). Se inactivó la reacción con agua (5 ml) y se extrajo con EA (5 ml \times 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por TLC prep. (MeOH al 10% en DCM), dando el producto (12 mg, 43,2 %) en forma 30 de un sólido amarillo. RMN^{-1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43-7,40 (m, 3H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,26 (s a, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 462,0.

35 Etapa 7: 1'-Bencil-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida



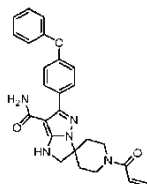
Se preparó el producto deseado a partir de 1'-bencil-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-6,94 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,55 (s a, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 479,9.

10 Compuesto 39: 6-(4-Fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida



Se agitó durante 16 h una mezcla de 1'-bencil-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol), Pd(OH)₂/C al 10 % p/p (5 mg) en MeOH (10 ml) y HOAc (1 gota) bajo H₂. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, dando el producto bruto (20 mg 51,4%) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 390,0.

Compuesto 40: 1'-Acrilóil-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida

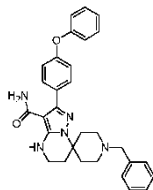


20

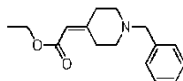
Se preparó el compuesto **40** a partir del compuesto **39** y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (dd, *J* = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,51 (s a, 1H), 6,12 (dd, *J* = 2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 2,3, 10,5 Hz, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,60-3,38 (m, 2H), 1,99-1,76 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 443,9.

Ejemplo 18: Síntesis de los compuestos 41-43

30 Compuesto 41: 1-Bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida

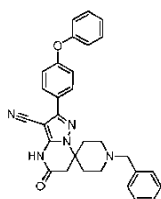


35 Etapa 1: 2-(1-Bencilpiperidin-4-iliden)acetato de etilo



Se añadió gota a gota una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,78 g, 7,94 mmol) en THF (5 ml) a una suspensión de NaH (318 mg, 7,94 mmol) en THF (20 ml) durante 30 min a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadió gota a gota una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (1,0 g, 5,29 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C durante 20 min. Se dejó agitar la mezcla durante 60 min. Se inactivó entonces la reacción con agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con EA (10 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice usando EA al 25 % en PE como eluyente, dando el producto (1,2 g, 87,3%) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 260,0.

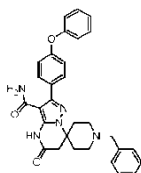
Etapa 2: 1-Bencil-5'-oxo-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carbonitrilo



15

Se calentó a 80 °C durante 16 h una mezcla de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,0 g, 3,6 mmol), 2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)acetato de etilo (1,1 g, 4,3 mmol) y K₂CO₃ (745 mg, 5,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo N₂. Se inactivó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice usando EA al 30 % en PE como eluyente, dando el producto (950 mg, 54,9 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 489,9.

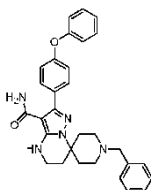
25 Etapa 3: 1-Bencil-5'-oxo-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida



30 Se calentó a 130 °C durante 1 h una solución de 1-bencil-5'-oxo-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carbonitrilo (500 mg, 1,02 mmol) en H₃PO₄ (5 ml). Se vertió la mezcla en agua (20 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5 % en DCM como eluyente, procurando el producto (180 mg, 34,8 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 507,9.

35

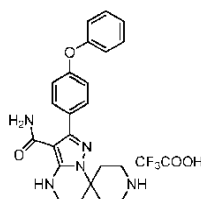
Etapa 4: 1-Bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida



40 Se calentó a reflujo durante 3 h una solución de 1-bencil-5'-oxo-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-

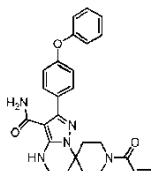
4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida (180 mg, 0,36 mmol) en BH_3/THF (1 N, 20 ml). Se inactivó la reacción con MeOH (20 ml) y HCl conc. (2 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 h, se alcalinizó entonces con NaHCO_3 y se extrajo con EA (20 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, dando el producto 5 (120 mg, 67,6 %) en forma de un sólido amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 7,39-7,22 (m, 9H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,10 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 493,9.

Compuesto 42: Trifluoroacetato de 2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida



Se preparó el compuesto **42** a partir de 1-bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **39**. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s a, 2H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 403,9.

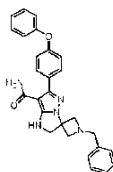
Compuesto 43: 1-Aciloil-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[piperidin-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida



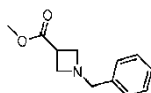
Se preparó el compuesto **43** a partir del compuesto **42** y cloruro de aciloil de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,12-7,01 (m, 4H), 6,85 (dd, $J = 10,4, 16,7$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,11 (dd, $J = 2,4, 16,7$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 12,0$, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 457,9.

Ejemplo 19: Síntesis de los compuestos 44-46

Compuesto 44: 1-Bencil-6'-(4-fenoxifenil)-1',2'-dihidroespiro[azetidín-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazol]-7'-carboxamida

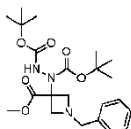


Etapa 1: 1-Bencilazetidín-3-carboxilato de metilo



Se añadió gota a gota bromometilbenceno (5,7 g, 33,1 mmol) a una solución de azetidín-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 33,1 mmol) y DIEA (10,7 g, 82,8 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C durante 10 min. Después de agitar durante 2 h a ta, se vertió la mezcla en agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron y purificaron por columna de cromatografía sobre sílice (EA/PE= 1/4), dando el producto (3,5 g, 51,6 %) en forma de un aceite amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,34-7,20 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 206,0.

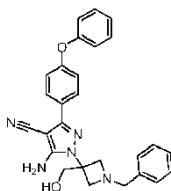
Etapas 2: 1-(1-Bencil-3-(metoxicarbonil)azetidín-3-il)hidrazín-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo



10

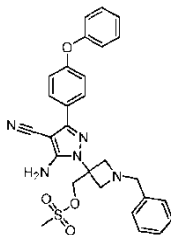
Se preparó el producto deseado a partir de 1-bencilazetidín-3-carboxilato de metilo y azodicarboxilato de di-terc-butilo usando un procedimiento similar a la etapa 1 del compuesto **38**. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 435,9.

15 Etapas 3 a 5: 5-Amino-1-(1-bencil-3-(hidroximetil)azetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Se preparó el producto deseado a partir de 1-(1-bencil-3-(metoxicarbonil)azetidín-3-il)hidrazín-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo usando procedimientos similares (etapas 2 a 4) a los del compuesto **38**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 5H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,17 (s, 2H), 5,50 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,61-3,63 (m, 4H), 3,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 451,9.

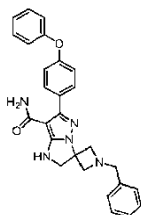
25 Etapa 6: Metanosulfonato de (3-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-bencilazetidín-3-il)metilo



Se preparó el producto deseado a partir de 5-amino-1-(1-bencil-3-(hidroximetil)azetidín-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 5 del compuesto **38**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,82-7,74 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 6,52 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 529,9.

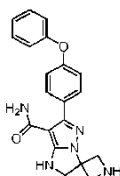
Etapas 7, 8: 1-Bencil-6'-(4-fenoxifenil)-1',2'-dihidroespiro[azetidín-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazol]-7'-carboxamida

35



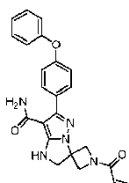
Se preparó el producto deseado a partir de metanosulfonato de (3-(5-amino-4-ciano-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-bencilazetidin-3-il)metilo usando procedimientos similares (etapas 6 y 7) a los del compuesto **38**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,54 (s, 4H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 451,9.

10 Compuesto 45: 6'-(4-Fenoxifenil)-1',2'-dihidroespiro[azetidin-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazol]-7'-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **44** usando un procedimiento similar al del compuesto **39**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,19-4,20 (m, 4H), 3,78 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 361,9.

Compuesto 46: 1-Acridoil-6'-(4-fenoxifenil)-1',2'-dihidroespiro[azetidin-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazol]-7'-carboxamida

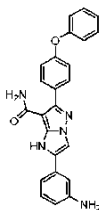


20

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **45** y cloruro de acridoilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 415,9.

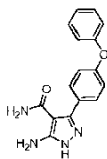
Ejemplo 20: Síntesis de los compuestos 47-50

30 Compuesto 47: 2-(3-Aminofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida



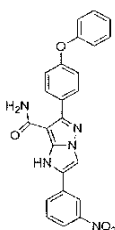
Etapa 1: 5-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

35



Se calentó a 120 °C durante 4 h una solución de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,0 g, 3,6 mmol) en H₃PO₄ (20 ml). Se vertió entonces la mezcla en agua (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml x 3). Se secaron las 5 capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando el producto (850 mg, 77,5 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 295,1.

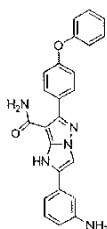
Etapas 2: 2-(3-Nitrofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida



10

Se agitó a 80 °C durante 16 h una mezcla de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (29,4 mg, 0,1 mmol) y 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (24,4 mg, 0,1 mmol) en EtOH (2 ml). Se filtró la mezcla, procurando 5 mg de 2-(3-nitrofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida bruta en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 440,0.

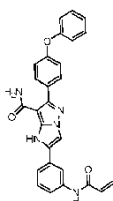
Etapas 3: 2-(3-Aminofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida



20

Se añadió Pd/C al 10 % p/p (100 mg) a una solución de 2-(3-nitrofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida (600 mg, 1,37 mmol) en 10 ml de MeOH y 10 ml de DCM. Después de agitar a TA bajo H₂ durante 4 h, se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado y se purificó por Pre-HPLC eluyendo con 30 % a 90 % de CH₃CN en TFA al 0,1 % en H₂O. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante una 25 noche, procurando 73 mg (13 %) de 2-(3-aminofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H) y 6,98-6,86 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 409,9.

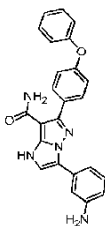
30 Compuesto 48: 2-(3-Acrlamidofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 2-(3-aminofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 4H), 6,49-6,37 (m, 2H) y 5,80 (dd, *J* = 4,0, 8,8 Hz, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺463,9.

5

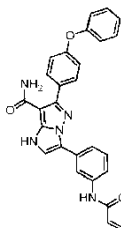
Compuesto 49: 3-(3-Aminofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[1,5-a]imidazol-7-carboxamida



10 Se separó el compuesto deseado como otro isómero en la etapa 2 del compuesto **48**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81-7,68 (m, 3H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 5H) y 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 410,1.

Compuesto 50: 3-(3-Acrilamidofenil)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida

15

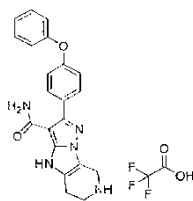


Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **49** y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 4H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 6,50 (dd, *J* = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺463,9.

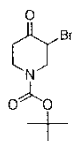
20

Ejemplo 21: Síntesis de los compuestos 51 to 60

25 Compuesto 51: Trifluoroacetato de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



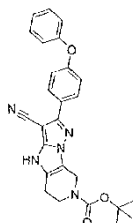
30 Etapa 1: 3-Bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió TEA (7,7 ml, 55 mmol) a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 25 mmol) en 30

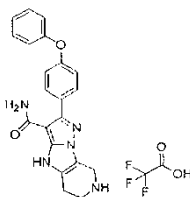
ml de DMF a TA, seguido de TMSCl (3,5 ml, 27,6 mmol) y se agitó entonces la mezcla a 75 °C durante una noche. Se enfrió la reacción a TA, se añadió NaHCO₃ ac. sat. frío (200 ml) seguido de hexano frío (200 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, consiguiendo el producto bruto usado directamente en la siguiente etapa. Se disolvió el residuo en 15 ml de THF y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió lentamente una solución de NBS (4,47 g, 25 mmol) en 80 ml de THF. Después de la adición, se agitó la reacción a TA durante una noche. Se añadió agua (200 ml) a la reacción, seguido de 200 ml de hexano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, consiguiendo un producto bruto que se sometió a cromatografía sobre 60 g de gel de sílice usando PE/EA (20/1 a 8/1) como eluyente, procurando 5,56 g (78 %) de 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,85-4,70 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,90-3,55 (m, 3H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M-t-Buj]⁺ 221,9, 224,0.

Etapa 2: 3-Ciano-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo



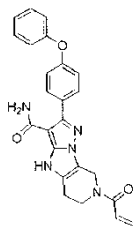
Se agitó una mezcla de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,5 g, 5,4 mmol) y K₂CO₃ (2,24 g, 16,3 mmol) en 50 ml de DMF a 80 °C bajo N₂ durante 45 min antes de añadir 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 16,3 mmol) en una porción. Se agitó entonces la mezcla a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 150 ml de agua y 150 ml de EA. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EA (100 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, consiguiendo un producto bruto que se sometió a cromatografía sobre 15 g de gel de sílice usando DCM/MeOH (400/1 a 200/1) como eluyente, procurando 850 mg (35 %) de 3-ciano-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 455,9.

Etapa 3: Trifluoroacetato de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



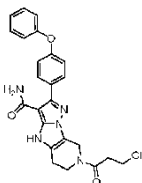
Se agitó a 100 °C durante 1,5 h una solución de 3-ciano-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,28 mmol) en H₃PO₄ (85 % en peso en 20 ml de H₂O), hasta que los análisis de TLC y LCMS mostraron que se había consumido la mayoría del material de partida. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Se ajustó la mezcla a pH= 9-10 con K₂CO₃ sólido. Se extrajo la suspensión con EA (100 ml x 4). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, consiguiendo un producto bruto que se purificó con pre-HPLC eluyendo con 10 % a 90 % de CH₃CN en TFA al 0,1 % en H₂O. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante una noche, dando 15 mg (11 %) de trifluoroacetato de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 7,66 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 373,9.

Compuesto 52: 7-Aciloil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



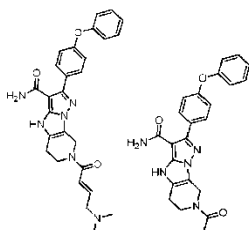
Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **51** y cloruro de acrililo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 80 °C) δ 11,55 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 4H), 6,88 (dd, *J* = 10,6, 17,1 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 427,9.

Compuesto 53: 7-(3-Cloropropanoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



Se suspendió 7-acriloil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,09 mmol) en HCl sat. (gas)/dioxano (50 ml), se agitó entonces la mezcla a TA durante aproximadamente 1,5 h y se concentró hasta sequedad. Se suspendió el residuo en 2 ml de MeOH y 2 ml de agua. Se desechó la fase orgánica y se liofilizó la fase acuosa, consiguiendo 40 mg (90 %) de 7-(3-cloropropanoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido blanquecino. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79-11,76 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 4,71-4,70 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 4H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,79-2,69 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 463,8, 465,8.

Compuestos 54 y 55: (*E*)-7-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida y 7-acetil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



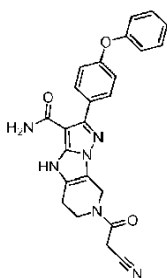
Se agitó a TA durante aproximadamente 2 h una mezcla de clorhidrato del ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (147 mg, 0,88 mmol), HATU (611 mg, 1,6 mmol) y TEA (328 mg, 3,2 mmol) en 50 ml de DCM antes de añadir 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida (300 mg, 0,8 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante una noche. Los análisis de TLC y LCMS mostraron que el material de partida se había consumido. Se añadieron a la reacción 100 ml de agua y 50 ml de DCM. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 50 ml de DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, consiguiendo un producto bruto que se sometió a cromatografía sobre 5 g de gel de sílice usando DCM/MeOH (20/1 a 10/1) como eluyente, procurando 145 mg (37 %) de (*E*)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida, que se secó por liofilización. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆ a 80 °C) δ 11,52 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,78-6,56 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,89

(t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,22 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 484,9.

Se preparó 7-acetil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un subproducto debido a algunos residuos de HOAc en la última etapa. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77-11,73 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13-6,94 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,14 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 416.

Compuesto 56: 7-(2-Cianoacetil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida

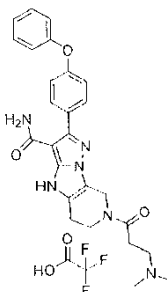
10



Se preparó el compuesto deseado a partir de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida y ácido 2-cianoacético de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto 54. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 a 80 °C) δ 11,55 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11-6,93 (m, 4H), 6,22 (s a, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 440,9.

Compuesto 57: Trifluoroacetato de 7-(3-(dimetilamino)propanoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida

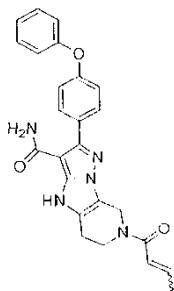
20



Se añadió NaOMe (15 mg, 0,28 mmol) a una solución de 7-acrililoil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida (6 mg, 0,014 mmol) en 5 ml de MeOH a TA, seguido de clorhidrato de dimetilamina (12 mg, 0,14 mmol) y se agitó entonces la mezcla a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, se concentró la mezcla. Se purificó el residuo por pre-HPLC eluyendo con 0 a 60 % de CH $_3$ CN en H $_2$ O. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante una noche, dando 2,5 mg (35 %) de 6-(3-(dimetilamino)propanoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84-11,82 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 4,75-4,72 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,71-2,68 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 472,9.

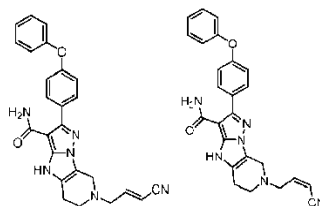
Compuesto 58: 7-(But-2-enoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida

35



Se preparó el compuesto deseado a partir de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida y ácido but-2-enoico de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto 54. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78-11,71 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,73-6,63 (m, 2H), 4,80-4,71 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,76-2,70 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 3H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 441,9.

Compuestos 59 y 60: (*E*)-7-(3-Cianoalil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida y (*Z*)-7-(3-cianoalil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida

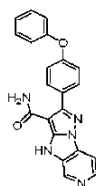


15 Se añadió K₂CO₃ (140 mg, 1,07 mmol) a una solución de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,268 mmol) en 10 ml de acetona a TA. Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió 4-bromobut-2-enonitrilo (40 mg, 0,268 mmol) en 2 ml de acetona y se agitó a TA durante una noche. Se repartió entonces la mezcla entre EA (50 ml) y agua (100 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 50 ml de EA. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, consiguiendo un producto bruto que se purificó adicionalmente por pre-TLC (DCM/MeOH= 15/1), procurando 7 mg (6 %) de (*E*)-7-(3-cianoalil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (dt, *J* = 16,3, 4,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,95-2,75 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 439,9.

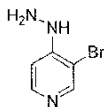
4 mg (3,4 %) de (*Z*)-7-(3-cianoalil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,70-6,59 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,53 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,99-2,80 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 439,9.

Ejemplo 22: Síntesis de los compuestos 61 a 64

35 Compuesto 61: 2-(4-Fenoxifenil)-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



Etapa 1: 3-Bromo-4-hidrazinilpiridina



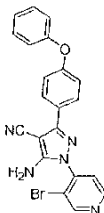
5

Se agitó a 100 °C durante una noche una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridina (5 g, 0,026 mol) e hidrato de hidrazina (al 80 % en agua, 80 ml) en dioxano (100 ml). Después de enfriar a TA, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre 300 ml de EA y 300 ml de NH₄Cl ac. sat. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, consiguiendo un producto bruto que se suspendió en 30 ml de alcohol isopropílico

10 frío y se filtró. Se secó el sólido recogido al aire, consiguiendo 4,2 g (87 %) de 3-bromo-4-hidrazinilpiridina en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H).

Etapa 2: 5-Amino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

15

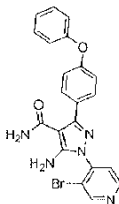


Se agitó a reflujo una mezcla de 2-(metoxi-(4-fenoxifenil)metil)malononitrilo (7,3 g, 0,026 mol) y 3-bromo-4-hidrazinilpiridina (4,2 g, 0,022 mol) en etanol (300 ml) bajo N₂ durante una noche. Se enfrió la reacción a TA

20 lentamente y se agitó a TA durante aproximadamente 4 h hasta que precipitó el sólido. Se filtró el sólido, se recogió y se lavó con hexano, consiguiendo 3,38 g (35 %) de 5-amino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 431,8, 433,8.

Etapa 3: 5-Amino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

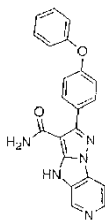
25



Se preparó el compuesto deseado a partir de 5-amino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de acuerdo con un procedimiento similar a la etapa 3 del compuesto 51. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 449,8,

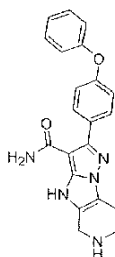
30 451,8.

Etapa 4: 2-(4-Fenoxifenil)-4H-pirazol[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



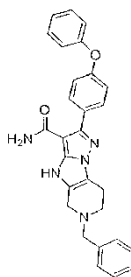
Se agitó a 100 °C una mezcla de 5-amino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (3,96 g, 8,8 mmol), CuI (836 mg, 4,4 mmol), *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (77 mg, 0,88 mmol) y K_3PO_4 (5,59 g, 26,4 mmol) en 100 ml de DMF bajo N_2 durante 2 h hasta que la TLC mostró que se había consumido la mayoría del material de partida. Después de enfriar a TA, se filtró la mezcla y se concentró. Se sometió a cromatografía el residuo sobre 30 g de gel de sílice usando DCM/MeOH (20/1 a 10/1) como eluyente, procurando 3,2 g (99 %) de 2-(4-fenoxifenil)-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de un sólido tostado. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,63 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 10 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 369,9.

Compuesto 62: 2-(4-Fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



15

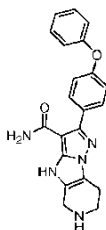
Etapla 1: 6-Bencil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



20 Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,14 g, 0,0067 mol) a una suspensión de 2-(4-fenoxifenil)-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida (2,46 g, 0,0067 mol) en 150 ml de THF y se agitó entonces la mezcla a 65 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, se concentró la mezcla, se suspendió el residuo en 150 ml de MeOH y se añadió $NaBH_4$ (10 g, 0,26 mol) en porciones. Se agitó la mezcla a TA durante una noche. Se añadieron a la reacción 200 ml de agua seguidos de 200 ml de DCM. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 25 100 ml de DCM. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, consiguiendo el producto bruto que se sometió a cromatografía sobre 10 g de gel de sílice usando DCM/MeOH (200/1 a 80/1) como eluyente, procurando 0,786 g (26 %) de 6-bencil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida en forma de una espuma tostada. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 463,9.

30

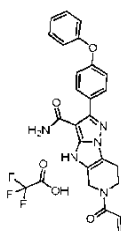
Etapla 2: 2-(4-Fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



Se agitó a TA una mezcla de 6-bencil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida (640 mg, 0,00138 mol) y Pd/C al 10 % p/p (700 mg) en 60 ml de MeOH bajo 1 atm de H₂ durante una noche. Los análisis de TLC y CLMS mostraron que se había consumido el material de partida. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado, consiguiendo 397 mg (77 %) de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,65-7,55 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 373,9.

10

Compuesto 63: Trifluoroacetato de 6-acriiloil-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida

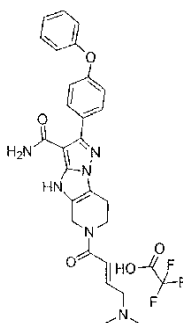


15

Se preparó el compuesto deseado a partir de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida y cloruro de acríloilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 4H), 7,06-6,98 (m, 1H), 7,22-6,26 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 427,9.

20

Compuesto 64: Trifluoroacetato de (E)-6-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida



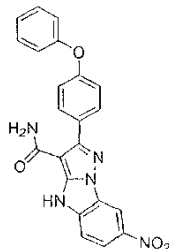
25

Se preparó el compuesto deseado a partir de 2-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida y clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **54**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82-11,74 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 4H), 6,74-6,54 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,78 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 484,9.

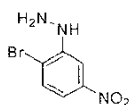
30

Ejemplo 23: Síntesis de los compuestos 65-67

Compuesto 65: 7-Nitro-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida

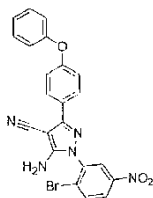


5 Etapa 1: (2-Bromo-5-nitrofenil)hidrazina



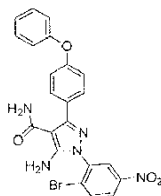
Se añadió lentamente una solución de NaNO_2 (382 mg, 5,5 mmol) en agua (1,5 ml) a una suspensión de 2-bromo-5-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) en HCl conc. (10 ml) a 0 °C. Se agitó entonces la mezcla a 0 °C durante 3 h hasta que los análisis de TLC y LCMS mostraron que se había consumido la mayoría de la 2-bromo-5-nitroanilina. Se añadió lentamente SnCl_2 (1,90 g, 10 mmol) en HCl conc. (3 ml). Se agitó entonces la mezcla a TA durante 2 h antes de reenfriar a 0 °C. Se ajustó entonces el pH a 7-8 con NaHCO_3 ac. sat.. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, obteniendo un producto bruto que se sometió a cromatografía adicionalmente sobre 10 g de gel de sílice usando PE/EA (20/1 a 4/1) como eluyente, procurando 560 mg (51 %) de (2-bromo-5-nitrofenil)hidrazina en forma de un sólido naranja. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=2,8, 8,6$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,38 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 232, 234.

20 Etapa 2: 5-Amino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Se añadió (2-bromo-5-nitrofenil)hidrazina (300 mg, 1,29 mmol) en una porción a una solución de 2-(metoxi(4-fenoxifenil)metileno)malononitrilo (392 mg, 1,42 mmol) en etanol (30 ml) y se agitó entonces la mezcla a 70 °C bajo N_2 durante una noche. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se sometió a cromatografía sobre 5 g de gel de sílice usando PE/EA (10/1 a 2/1) como eluyente, procurando 128 mg (21 %) de 5-amino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 476, 478.

30 Etapa 3: 5-Amino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

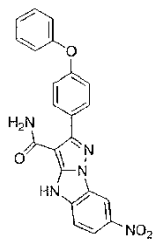


Se agitó a 100 °C una mezcla de 5-amino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (137 mg, 0,287 mmol) en ácido fosforoso (85 % en peso en H_2O , 10 ml) durante 1 h, hasta que los análisis de TLC y LCMS mostraron que se había consumido la mayoría del material de partida. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente

y se repartió entre agua (40 ml) y EA (40 ml). Se separó la capa orgánica de la capa acuosa. Se extrajo entonces la fase acuosa con EA (20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, consiguiendo el producto bruto (149 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 494, 496.

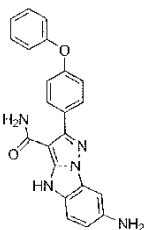
5

Etapa 4: 7-Nitro-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida



- 10 Se agitó a 60 °C una mezcla de 5-amino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (149 mg, 0,3 mmol, bruto), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol), N,N' -dimetiletano-1,2-diamina (3 mg, 0,03 mmol), K_3PO_4 (64 mg, 0,3 mol) en 15 ml de DMF bajo N_2 durante 5 h, hasta que el análisis de TLC mostró que se había consumido la mayoría del material de partida. Se enfrió la reacción a TA. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se sometió a cromatografía el residuo sobre 5 g de gel de sílice usando DCM/MeOH (200/1 a 20/1), procurando 62 mg (52 %) de
- 15 7-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido tostado. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 414.

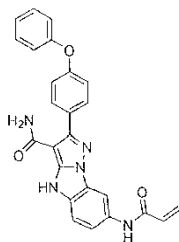
Compuesto 66: 7-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida



20

- Se añadió cinc en polvo (14 mg, 0,22 mmol) a una solución de 7-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida (9 mg, 0,022 mmol) en 3 ml de HOAc. Se agitó entonces la mezcla a TA durante 20 min, hasta que los análisis de TLC y LCMS mostraron que se había consumido la mayoría del material de partida. Se filtró el sólido de reacción. Se concentró el filtrado, se suspendió en 10 ml de EA y se filtró. Se concentró el filtrado, consiguiendo el producto en forma de un sólido blanco (4 mg, 50 %). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,60 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,79 (dd, $J=1,6, 8,4$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 384.

- 30 Compuesto 67: 7-Acrlamido-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida



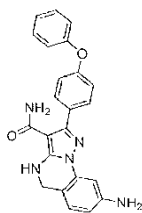
- Se añadió TEA (36 mg, 0,35 mmol) a una solución de 7-amino-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida (45 mg, 0,11 mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (11 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de DCM durante un periodo de 20 min. Se agitó la mezcla hasta que los análisis de TLC y LCMS

mostraron que se había consumido la mayoría del material de partida. Se repartió entonces la mezcla entre agua (50 ml) y DCM (20 ml) y se extrajo con 20 ml adicionales de DCM. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por Pre-TLC (DCM/MeOH= 20/1), consiguiendo 4 mg (7,8 %) de 7-acrilamido-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido gris. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 8,25 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,05-6,90 (m, 4H), 6,42-6,25 (m, 2H), 5,69 (dd, $J=9,6, 1,9$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 438.

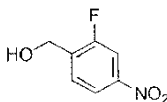
Ejemplo 24: Síntesis de los compuestos 68-69

10

Compuesto 68: 8-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

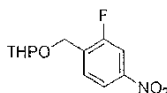


15 Etapa 1: (2-Fluoro-4-nitrofenil)metanol



Se añadió NaBH_4 (814 mg, 22 mmol) a una solución de 2-fluoro-4-nitrobenzaldehído (1,0 g, 5,92 mmol) en CH_3OH (10 ml). Después de agitar a TA durante 15 min, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre 100 ml de EA y 100 ml de salmuera. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml \times 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, procurando 1,0 g de (2-fluoro-4-nitrofenil)metanol (al 99 %) en forma de un sólido rojo. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 172,0.

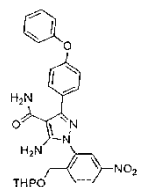
25 Etapa 2: 2-(2-Fluoro-4-nitrobenciloxi)tetrahidro-2H-pirano



Se añadieron TsOH (100 mg, 0,13 mmol) y DHP (408 mg, 4,86 mmol) a una solución de (2-fluoro-4-nitrofenil)metanol (755 mg, 4,42 mmol) en 10 ml de DCM. Después de agitar a TA durante 16 h, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre 100 ml de EA y 100 ml de salmuera. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (100 ml \times 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice (elución con PE/EA), procurando 900 mg (80 %) de 2-(2-fluoro-4-nitrobenciloxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de un aceite incoloro. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, $J=3,0, 6,2$ Hz, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,53 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,62 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H) y 1,58-1,45 (m, 4H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(5-nitro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

40

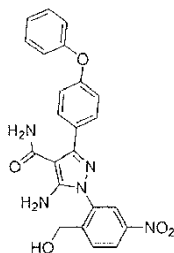


Se añadieron 2-(2-fluoro-4-nitrobenciloxi)tetrahidro-2H-pirano (25,5 mg, 0,1 mmol) y K_2CO_3 (27,6 mg, 0,2 mmol) a

una solución de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (27,6 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 ml) y CH₃CN (5 ml). Después de agitar a 80 °C bajo N₂ durante 16 h, se concentró la mezcla y se recristalizó con PE/EA, procurando 40 mg (80 %) de 5-amino-1-(5-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 512,2.

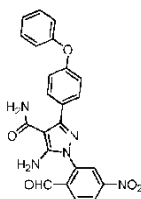
5

Etapa 4: 5-Amino-1-(2-(hidroximetil)-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10 Se añadió ácido clorhídrico (3 ml) a una solución de 5-amino-1-(5-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (690 mg, 1,3 mmol) en 10 ml de CH₃CN. Después de agitar a TA durante 15 min, se concentró la mezcla, procurando 550 mg (95 %) de 5-amino-1-(2-(hidroximetil)-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

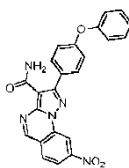
15 Etapa 5: 5-Amino-1-(2-formil-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añadió MnO₂ (500 mg, 5,75 mmol) a una solución de 5-amino-1-(2-(hidroximetil)-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (550 mg, 1,24 mmol) en 20 ml de DCM. Después de agitar a TA durante 16 h, se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, procurando 400 mg (73 %) de 5-amino-1-(2-formil-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida en forma de un sólido amarillo.

Etapa 6: 8-Nitro-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

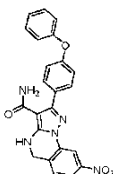
25



Se añadió HOAc (1 gota) a una solución de 5-amino-1-(2-formil-5-nitrofenil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (400 mg, 0,9 mmol) en 5 ml de CH₃OH y 5 ml de DCM. Después de agitar a TA durante 16 h, se concentró la mezcla y se purificó por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA, procurando 240 mg (63 %) de 8-nitro-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 425,8.

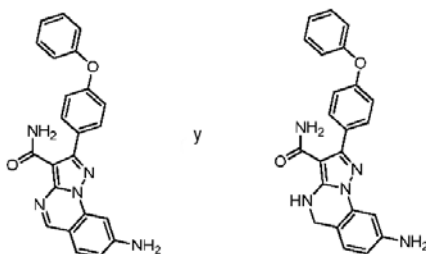
Etapa 7: 8-Nitro-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

35



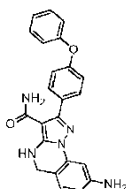
Se añadió NaBH_4 (86 mg, 2,26 mmol) a TA a una solución de 8-nitro-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida (240 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de EtOH y 10 ml de DCM. Después de agitar a TA durante 20 min, se añadieron 10 ml de agua. Se concentró la mezcla. Se añadieron 5 ml de agua y se filtró. Se lavó la torta con terc-butilmetiléter (30 ml) y se secó, procurando 200 mg (83 %) de 8-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 427,9.

Etapas 8: 8-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida y 8-amino-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida



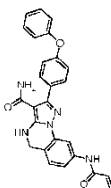
Se añadió Pd/C al 10 % p/p (100 mg) a una solución de 8-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida (200 mg, 0,47 mmol) en 30 ml de CH_3OH y 30 ml de DCM. Después de agitar a TA durante 1 h, se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, procurando 130 mg (70 %) de 8-amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida bruta y 8-amino-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 398,0, 395,9.

Etapas 9: 8-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida



Se añadió NaBH_4 (277 mg, 3,3 mmol) a una solución de la mezcla de 8-amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida y 8-amino-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida (130 mg, 0,33 mmol) en 10 ml de DCM y 10 ml de CH_3OH . Después de agitar a TA durante 15 min, se añadieron 50 ml de agua. Se concentró la mezcla y se filtró. Se lavó la torta con agua (50 ml x 2), procurando 60 mg (46 %) de 8-amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,16 (s, 2H) y 4,37 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 397,9.

Compuesto 69: 8-Acrlamido-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

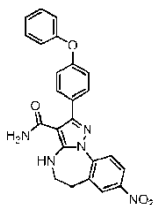


Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **68** y cloruro de acrililo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,39-7,63 (m, 4H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,44 (dd, *J* = 10,4, 17,0 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 1,6, 17,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 1,6, 10,4 Hz, 1H) y 4,51 (s, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 451,9.

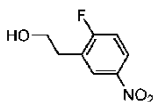
Ejemplo 25: Síntesis de los compuestos 70-72

10

Compuesto 70: 8-Nitro-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida

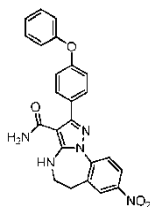


15 Etapa 1: 2-(2-Fluoro-5-nitrofenil)etanol



Se añadió una solución de complejo de borano-dimetilsulfuro (4,0 g, 25 mmol) a una solución de ácido 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acético (2,0 g, 10 mmol) en THF (50 ml). Se calentó la reacción a 60 °C y se agitó durante aproximadamente 12 h. Después de enfriar a TA, se añadió lentamente CH₃OH (20 ml) a la reacción y se concentró bajo presión reducida para retirar el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 200-300, PE/EA= 2/1), procurando el producto en forma de un aceite incoloro (1,6 g, 86,1 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (t, *J* = 3,2, 6,4 Hz, 1 H), 8,19-8,14 (m, 1 H), 8,45 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,66 (dt, *J* = 5,6, 6,4 Hz, 1 H), 2,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 186.

Etapa 2: 8-Nitro-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida



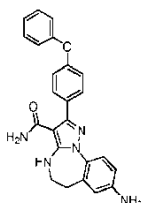
30

Se añadió K₂CO₃ (28 mg, 0,20 mmol) a una solución de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) en DMF (5,0 ml), seguido de 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanol (37 mg, 0,20 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Después de enfriar a TA, se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 × 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por Pre-TLC (DCM/CH₃OH= 20/1), procurando el producto de

35

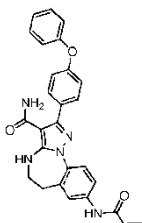
aproximadamente 5,0 mg (11,1 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (t, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,64-7,60 (m, 2 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,14-7,09 (m, 4 H), 3,72-3,65 (m, 2 H), 3,29-3,24 (m, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 442.

5 Compuesto 71: 8-Amino-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida



Se añadió Pd/C al 10 % p/p (20 mg) a la solución de 8-nitro-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida (80 mg, 0,18 mmol) en etanol (20 ml) y se agitó la reacción a TA bajo H₂ durante aproximadamente 3 h. Se filtró y se lavó con CH₃OH (20 ml), se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo por Pre-TLC (DCM/CH₃OH = 20/1), procurando el producto en forma de un sólido blanco (20 mg, 26,8 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 6,59-6,54 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 5,70-5,40 (s a, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 15 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 412.

Compuesto 72: 8-Acrilamido-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida

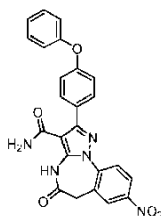


20

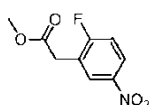
Se preparó el compuesto deseado a partir del compuesto **71** y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 4H), 6,44 (dd, *J* = 10,0, 16,8 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H). MS (ESI) m/e 25 [M+1]⁺ 466.

Ejemplo 26: Síntesis de los compuestos 73-75

30 Compuesto 73: 8-Nitro-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida

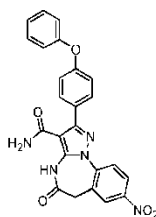


Etapa 1: 2-(2-Fluoro-5-nitrofenil)acetato de metilo



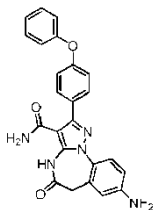
Se añadió H₂SO₄ conc. (0,50 ml) a una solución de ácido 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acético (1,0 g, 5,0 mmol) en CH₃OH (20 ml), se calentó la reacción a 80 °C y se agitó durante aproximadamente 3 h. Después de enfriar a TA, se vertió la reacción en agua (20 ml) y se concentró, retirando el CH₃OH. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 20 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, procurando un producto de aproximadamente 1,0 g (93,4 %) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 214,0.

10 Etapa 2: 8-Nitro-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida



Se añadieron K₂CO₃ (28 mg, 0,20 mmol) y 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acetato de metilo (21 mg, 0,10 mmol) a una solución de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (30 mg, 0,10 mmol) en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Después de enfriar a TA, se concentró la mezcla a presión reducida, retirando el disolvente. Se repartió el residuo entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se extrajo la fase acuosa con DCM (2 × 10 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio sat. (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por pre-TLC (DCM/CH₃OH= 20/1), consiguiendo un producto de aproximadamente 10 mg (21,9 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s a, 2H), 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65-7,53 (s a, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 3,92 (s, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 456,1.

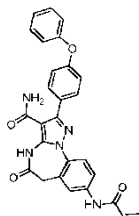
Compuesto 74: 8-Amino-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida



25

Se preparó el compuesto **74** a partir de 8-nitro-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **71**. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,72-7,67 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 4H), 6,80 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426,1.

Compuesto 75: 8-Acrlamido-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida



35

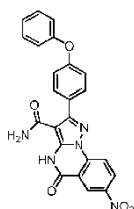
Se preparó el compuesto **75** a partir de 8-amino-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-5,6-dihidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepin-3-carboxamida y cloruro de acrililo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,85-7,79 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,20-7,14

(m, 1H), 7,12-7,06 (m, 4H), 6,50-6,35 (m, 2H), 5,81 (dd, $J = 2,6, 9,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 480,1.

Ejemplo 27: Síntesis de los compuestos 76-79

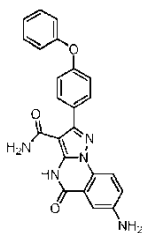
5

Compuesto 76: 7-Nitro-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida



- 10 Se calentó a 80 °C una mezcla de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (220 mg, 0,75 mmol), 2-cloro-5-nitrobenzoato de metilo (160 mg, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (155 mg, 1,13 mmol) en DMF (10 ml) durante 16 h bajo N_2 . Se vertió la reacción en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida hasta un residuo, que se purificó por columna en gel de sílice eluyendo con 10 a 50 % de EA en PE, procurando 85 mg (27,3%) de 7-nitro-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazol[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 442,1.

Compuesto 77: 7-Amino-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida

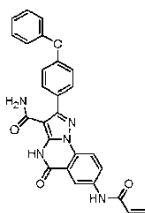


20

Se preparó el compuesto **77** a partir de 7-nitro-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto 71. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,02-7,17 (m, 6H), 5,62 (s, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 412,1.

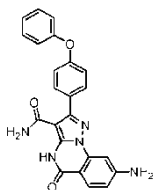
25

Compuesto 78: 7-Acrlamido-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida



- 30 Se preparó el compuesto **78** a partir de 7-amino-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida y cloruro de acrilóilo de acuerdo con un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,2-7,15 (m, 5H), 6,57 (dd, $J = 9,2, 18,0$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 466,1.

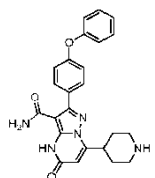
35 Compuesto 79: 8-Amino-5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]quinazolin-3-carboxamida



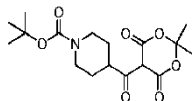
Se preparó el producto deseado a partir de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo y 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida usando procedimientos similares a los de los compuestos **76** y **77**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,19-7,02 (m, 6H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s a, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 412,1.

Ejemplo 28: Síntesis de los compuestos 80-81

10 Compuesto 80: 5-Oxo-2-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

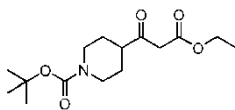


15 Etapa 1: 4-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



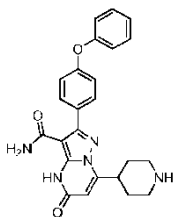
20 Se añadieron DCC (1,14 g, 5,5 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,8 g, 5,5 mmol) a una mezcla agitada de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (1,15 g, 5 mmol) y DMAP (61 mg, 0,5 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 16 h y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío, procurando 2 g de 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (bruto) en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/e [M+23]⁺ 378,1.

25 Etapa 2: 4-(3-Etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



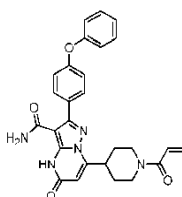
30 Se calentó a reflujo durante 20 h una solución de 4-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,63 mmol) en etanol (50 ml), se retiró entonces el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluida con DCM, procurando 0,5 g (30 %) de 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite rojizo. MS (ESI) m/e [M+23]⁺ 322,2.

Etapa 3: 5-Oxo-2-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agitó a 90 °C durante 16 h una mezcla de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (412 mg, 1,4 mmol) y 4-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 1,4 mmol) en HOAc (20 ml). Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre NaHCO₃ acuoso y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por pre-HPLC, eluyendo con 25 a 90 % de CH₃CN en TFA al 0,1 % en H₂O. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante una noche, procurando 5-oxo-2-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (0,3 g, 50 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 4H), 5,72 (s, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 430,1.

Compuesto 81: 5-Oxo-2-(4-fenoxifenil)-7-(1-propionilpiperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



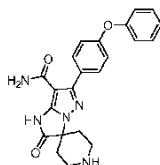
15

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **80** y cloruro de acrililo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 4H), 6,85 (dd, *J* = 10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 2,4, 16,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* = 2,4, 10,6 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 483,9.

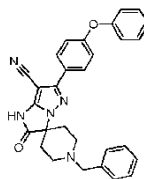
Ejemplo 29: Síntesis de los compuestos 82-83

Compuesto 82: 2-Oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida

25



Etapla 1: 1'-Bencil-2-oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carbonitrilo

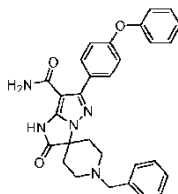


30

Se calentó a reflujo durante 16 h una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-4-hidrazinilpiperidin-4-carboxilato de etilo (350 mg, 1,0 mmol), 2-(metoxi-(4-fenoxifenil)metil)malononitrilo (276 mg, 1,0 mmol) y K₂CO₃ (414 mg, 3,0 mmol) en MeOH (20 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, dando el producto bruto (280 mg, 58,9 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 475,9.

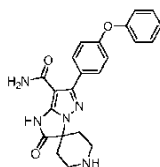
35

Etapla 2: 1'-Bencil-2-oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida



Se calentó a 120 °C durante 2 h una solución de 1'-benzil-2-oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carbonitrilo (200 mg, 0,42 mmol) en H₃PO₄ (15 ml). Se vertió la solución en agua (10 ml) y se extrajo con EA (10 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando el producto bruto (120 mg, 58,0 %) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 493,9.

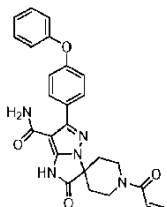
Etapa 3: 2-Oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida



10

Se añadió Pd(OH)₂/C al 10 % p/p (5 mg) a una solución de 1'-benzil-2-oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida (120 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 ml) y se agitó durante 16 h bajo H₂. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, dando el producto bruto (280 mg, 58,9 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 403,9.

Compuesto 83: 1'-Acriloil-2-oxo-6-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidroespiro[imidazo[1,2-b]pirazol-3,4'-piperidin]-7-carboxamida



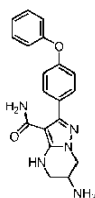
20

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **82** y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,25 (s a, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,88 (dd, J = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,16 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,32-4,14 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 1,86-25 1,91 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 457,9.

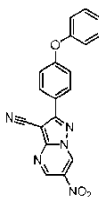
Ejemplo 30: Síntesis de los compuestos 84-85

Compuesto 84: 6-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

30



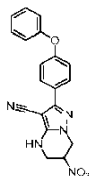
S Etapa 1: 6-Nitro-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



- Se añadió 2-nitro-1,3-dioxopropan-2-ida de sodio (47 mg, 0,3 mmol) a una solución de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (83 mg, 0,3 mmol) en HOAc (2 ml). Después de agitar a TA durante 1 h, se añadió agua (2 ml).
- 5 Se repartió la mezcla entre EA (25 ml) y salmuera (25 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, procurando 90 mg de 6-nitro-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (84 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 358,2.

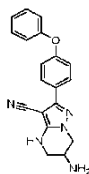
Etapa 2: 6-Nitro-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo

10



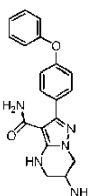
- Se añadió NaBH₄ (19 mg, 0,5 mmol) a una solución de 6-nitro-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (90 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de etanol y 2 ml de DCM a TA. Después de agitar a TA durante 30 min, se añadieron 5 ml de agua. Se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre 50 ml de DCM y 50 ml de salmuera. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, procurando 50 mg de 6-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (55 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 362,1.
- 15

20 Etapa 3: 6-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



- Se añadió Pd/C al 10 % p/p (100 mg) a una solución de 6-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (600 mg, 1,67 mmol) en 30 ml de metanol y 10 ml de DCM. Se agitó la mezcla a TA bajo H₂ durante 2 h y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA, procurando 200 mg (36 %) de 6-amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 332,1.
- 25

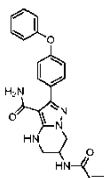
30 Etapa 4: 6-Amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



- Se preparó el producto deseado a partir de 6-amino-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,72-3,67
- 35

(m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H) y 3,06-2,98 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 350,2.

Compuesto 85: 6-Acrilamido-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



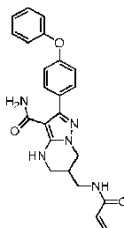
5

Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **84** y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (s a, 1H), 6,34 (dd, *J* = 10,0, 17,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 2,0, 17,2 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H) y 3,26 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 12,0 Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404,1.

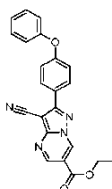
Ejemplo 31: Síntesis del compuesto 86

15

Compuesto 86: 6-(Acrilamidometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



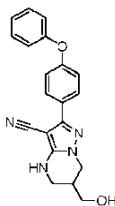
20 Etapa 1: 3-Ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



Se añadieron 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (144 mg, 1,0 mmol) y HOAc (5 gotas) a una solución de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (276 mg, 1,0 mmol) en EtOH (10 ml). Después de agitar a TA durante 16 h, se filtró la mezcla. Se lavó la torta con H₂O (10 ml x 2) y se secó, procurando 250 mg (65 %) de 3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 384,9.

Etapa 2: 6-(Hidroximetil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo

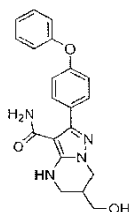
30



Se añadió NaBH₄ (250 mg, 6,5 mmol) a una solución de 3-ciano-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo (250 mg, 0,65 mmol) en DCM (5 ml) y CH₃OH (5 ml). Después de agitar a TA durante 16 h, se

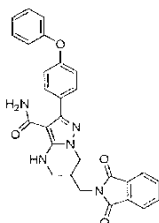
repartió la mezcla entre DCM/CH₃OH (100 ml/5 ml) y salmuera (100 ml). Se separó la capa orgánica de las capas acuosas, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, procurando 250 mg (100 %) de 6-(hidroximetil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 346,9.

5 Etapa 3: 6-(Hidroximetil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 6-(hidroximetil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 364,9.

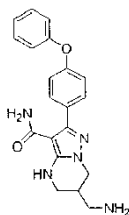
Etapa 4: 6-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



15

Se añadieron PPh₃ (393 mg, 1,5 mmol) y 6-(hidroximetil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (180 mg, 0,5 mmol) a una solución de isoindolin-1,3-diona (74 mg, 0,5 mmol) en THF (20 ml). Se añadió gota a gota DIAD (253 mg, 1,25 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se dejó calentar la mezcla a ta y se agitó durante 16 h. Se concentró y se purificó por columna de cromatografía sobre 5 g de gel eluyendo con DCM/CH₃OH, procurando 200 mg (62 %) de 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 493,9.

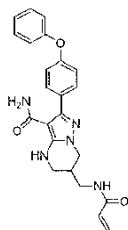
Etapa 5: 6-(Aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



25

Se añadió hidrato de hidrazina (1 ml, solución acuosa al 80) a una solución de 6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (200 mg, 0,40 mmol) en CH₃OH (5 ml). Se agitó la mezcla a 70 °C bajo N₂ durante 4 h, se concentró y se purificó por columna de cromatografía sobre 5 g de sílice eluyendo con DCM/CH₃OH, procurando 63 mg (43 %) de 6-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 363,9.

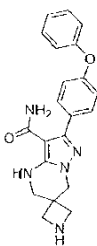
Etapa 6: 6-(Acrilamidometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 6-(aminometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y cloruro de acrilóilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,04 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,25 (dd, *J*=17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J*=17,1, 2,2 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J*=10,1, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J*=12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J*=12,4, 8,0 Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 417,9.

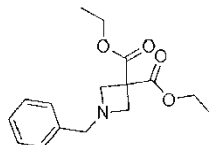
10 Ejemplo 32: Síntesis de los compuestos 87-88

Compuesto 87: 2'-(4-Fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidín]-3'-carboxamida



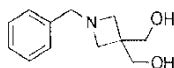
15

Etapa 1: 1-Bencilazetidín-3,3-dicarboxilato de dietilo



20 Se añadió Tf₂O (7,1 ml, 11,85 g, 42 mmol) a una solución de 2,2-bis(hidroxiometil)malonato de dietilo (4,4 g, 20 mmol) en CH₃CN (50 ml) a -20 °C, seguido de 2 lotes de DIEA (6,45 g, 50 mmol). Después de 0,5 h, se añadió bencilamina (3,21 g, 35 mmol) a -20 °C. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se añadieron 100 ml de EA y 100 ml de salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄. Se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA, procurando 4,8 g (82 %) de 1-bencilazetidín-3,3-dicarboxilato de dietilo en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29-7,34 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 3H), 4,17 (c, *J*=7,2 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,39 (s, 3H) y 1,17 (t, *J*=7,2 Hz, 6H).

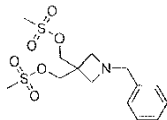
25 Etapa 2: (1-Bencilazetidín-3,3-diil)dimetanol



30

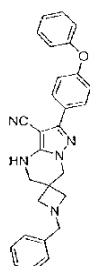
Se añadió NaBH₄ (1,25 g, 33 mmol) a una solución de 1-bencilazetidín-3,3-dicarboxilato de dietilo (4,8 g, 16,5 mmol) en CH₃OH (10 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se añadieron 100 ml de salmuera y 200 ml de DCM. Se separaron las capas orgánicas de las capas acuosas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, procurando 3,328 g (68 %) de (1-bencilazetidín-3,3-diil)dimetanol en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21-7,31 (m, 5 H), 4,15-4,05 (m, 2 H), 3,48 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,17 (d, *J*=4,8 Hz, 4 H) y 2,89 (s, 2 H).

Etapa 3: Bis(metilen)dimetanosulfonato de (1-bencilazetidín-3,3-diilo)



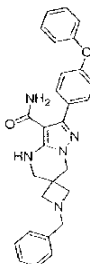
Se añadieron TEA (222 mg, 2,2 mmol) y MsCl (249 mg, 2,2 mmol) a una solución de (1-bencilazetidín-3,3-diol)dimetanol (50 mg, 0,24 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar a TA durante 4 h, se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre salmuera (100 ml) y EA (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, procurando 300 mg (83 %) de dimetanosulfonato de (1-bencilazetidín-3,3-diol)bis(metileno) bruto en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 363,9.

10 Etapa 4: 1-Bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidín]-3'-carbonitrilo



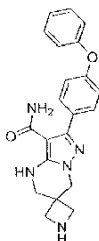
15 Se añadieron 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (230 mg, 0,83 mmol) y K₂CO₃ (230 mg, 1,66 mmol) a una solución de dimetanosulfonato de (1-bencilazetidín-3,3-diol)bis(metileno) (300 mg, 0,83 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C bajo N₂ durante 16 h. Se concentró la mezcla. Se lavó el residuo con H₂O (100 ml x 2), se secó y se purificó por pre-TLC (DCM/CH₃OH= 10/1), procurando 30 mg (10 %) de producto deseado en forma de un líquido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 447,9.

20 Etapa 5: 1-Bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidín]-3'-carboxamida



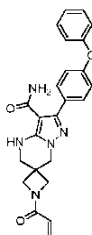
25 Se preparó el producto deseado a partir de 1-bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidín]-3'-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto 2. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 465,9.

Etapa 6: 2'-(4-Fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidín]-3'-carboxamida



Se añadió Pd/c al 10 % p/p (100 mg) a una solución de 1-bencil-2'-(4-fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazol[1,5-a]pirimidín]-3'-carboxamida (200 mg, 0,43 mmol) en 10 ml de DCM y 10 ml de CH₃OH. Después de agitar a TA bajo H₂ durante 16 h, se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó el residuo por pre-HPLC, eluyendo con 25 a 90 % de CH₃CN en TFA al 0,1 % en H₂O. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron durante una noche, procurando 30 mg (19 %) del producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s a, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 3,78-3,87 (m, 2 H) y 3,47 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 375,9.

10 Compuesto 88: 1-Aciloil-2'-(4-fenoxifenil)-5',7'-dihidro-4'H-espiro[azetidín-3,6'-pirazol[1,5-a]pirimidín]-3'-carboxamida

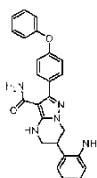


15 Se preparó el producto deseado a partir del compuesto **87** y cloruro de aciloilo usando un procedimiento similar al del compuesto **8**. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,35 (dd, J = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 4 H), 3,92-3,98 (m, 2 H) y 3,54 (s, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 429,9.

20

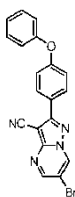
Ejemplo 33: Síntesis de los compuestos 89-90

Compuesto 89: 6-(2-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida



25

Etapas 1: 6-Bromo-2-(4-fenoxifenil)pirazol[1,5-a]pirimidín-3-carbonitrilo

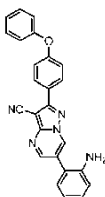


30

Se agitó a TA durante 2 h una mezcla de 5-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (28 mg, 0,1 mmol) y 2-bromomalonaldehído (15 mg, 0,1 mmol) en EtOH (5 ml). Se filtró entonces la mezcla, dando el producto bruto (20 mg, 62,9 %) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 391,9.

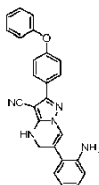
35

Etapas 2: 6-(2-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazol[1,5-a]pirimidín-3-carbonitrilo



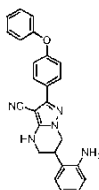
Se calentó a 80 °C una mezcla de 6-bromo-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (500 mg, 1,28 mmol), ácido 2-aminofenilborónico (175 mg, 1,28 mmol), Cs₂CO₃ (623 mg, 1,92 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (1,0 ml) durante 16 h bajo N₂. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado y se purificó por columna de cromatografía sobre gel de sílice usando EA al 50 % en PE como eluyente, dando el producto bruto (320 mg, 59,1 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 403,9.

10 Etapa 3: 6-(2-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



Se añadió NaBH₄ (86 mg, 2,28 mmol) a una solución de 6-(2-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (320 mg, 0,79 mmol) en MeOH (20 ml). Se agitó la solución a ta durante 30 min, se vertió entonces en agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml × 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron, dando el producto bruto (240 mg, 75 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 406,0.

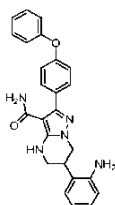
Etapa 4: 6-(2-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



20

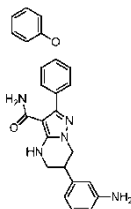
Se preparó el producto deseado a partir de 6-(2-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 8 del compuesto **68**. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 407,9.

25 Etapa 5: 6-(2-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 6-(2-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto **2**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 4H), 7,06-7,99 (m, 2H), 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,24 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,0, 12,0 Hz, 1H), 3,56-3,41 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 425,9.

35 Compuesto 90: 6-(3-Aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



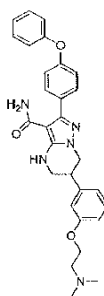
Se preparó el producto deseado a partir de 6-bromo-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo y ácido 3-aminofenilborónico de acuerdo con procedimientos similares (etapas 2 a 5) del compuesto 89 en condiciones apropiadas reconocidas por un especialista en la materia. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,62-6,54 (m, 3H), 5,23 (s a, 2H), 4,24 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 425,9.

10

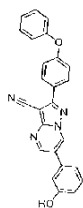
Ejemplo 34: Síntesis del compuesto 91

Compuesto 91: 6-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

15



Etapa 1: 6-(3-Hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo

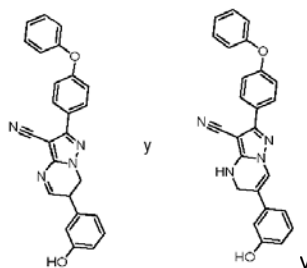


20

Se añadieron ácido 3-hidroxifenilborónico (276 mg, 2,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,2 mmol) y Na₂CO₃ (424 mg, 4,0 mmol) a una solución de 6-bromo-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (782 mg, 2,0 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (10 ml). Después de agitar a 65 °C bajo N₂ durante 16 h, se concentró la mezcla y se añadieron 100 ml de DCM, 10 ml de CH₃OH y 100 ml de H₂O. Se separaron las capas orgánicas de las capas acuosas, se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por columna de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/CH₃OH, procurando 500 mg (62 %) de 6-(3-hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 404,9.

Etapa 2: 6-(3-Hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo y 6-(3-hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo

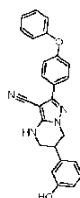
30



Se preparó el producto deseado a partir de 6-(3-hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 3 del compuesto **89**. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 406,9.

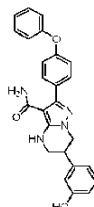
5

Etapa 3: 6-(3-Hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



10 Se preparó el producto deseado a partir del intermedio de la última etapa usando un procedimiento similar a la etapa 4 del compuesto **89**. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 408,9.

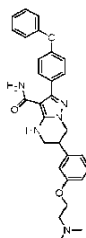
Etapa 4: 6-(3-Hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



15

Se preparó el producto deseado a partir de 6-(3-hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo usando un procedimiento similar a la etapa 2 del compuesto **2**. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 426,9.

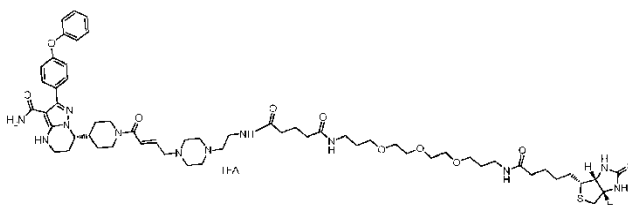
20 Etapa 5: 6-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó el producto deseado a partir de 6-(3-hidroxifenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina usando un procedimiento similar a la etapa 7 del compuesto **9**. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 4H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 2H) y 2,43 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 497,9.

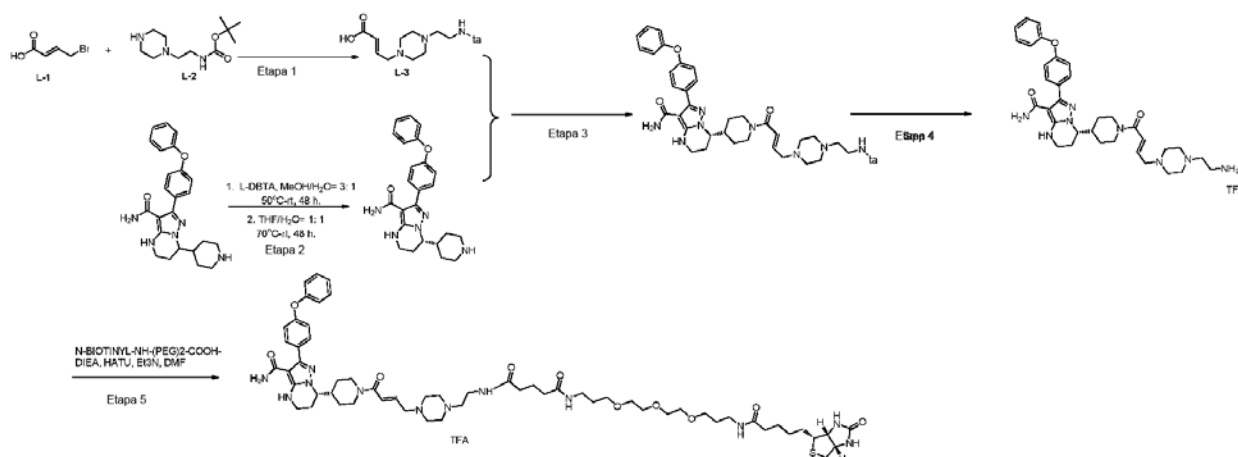
30

Compuesto 178: Trifluoroacetato de *N*1-(2-(4-((*E*)-4-(4-((*S*)-3-carbamoyl-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-*N*5-(15-oxo-19-((3*a*R,4*R*,6*a*S)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonadecil)glutaramida



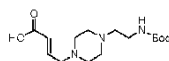
5

Se preparó el compuesto deseado de acuerdo con el esquema, etapa e intermedios descritos a continuación.



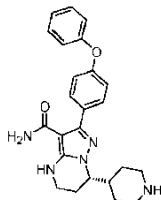
10

Etapa 1: Ácido (*E*)-4-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico



15 Se agitó a TA durante 15 h una mezcla de ácido (*E*)-4-bromobut-2-enoico (500 mg, 3,03 mmol), (2-(piperazin-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (694 mg, 3,03 mmol) y Et₃N (612 mg, 6,06 mmol) en 20 ml de THF. Se concentró la mezcla y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 314,0.

20 Etapa 2: (*S*)-2-(4-Fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida



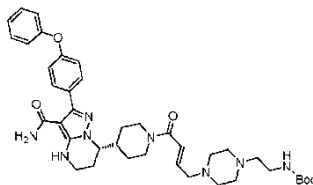
Se calentó a 50 °C una solución de 2-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (2,0 g, 4,8 mmol) en MeOH/H₂O= 3/1 (110 ml), se agitó durante aproximadamente 20 min hasta que se disolvió todo el material de partida y entonces se añadió a la solución una solución de L-DBTA (600 mg, 1,6 mmol) en MeOH/H₂O= 3/1 (10 ml), se agitó la solución a 50 °C durante aproximadamente 30 min y se enfrió lentamente entonces a 40 °C (aproximadamente 2 h). Se añadió a la solución semilla cristalina (10 mg). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h y se enfrió entonces lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 48 h. Se lavó el sólido filtrado con MeOH/H₂O= 3/1 (5 ml) y se secó bajo presión reducida dando el producto en forma

de un sólido blanco de aproximadamente 1,1 g (38 % de rendimiento, 93 % de valor de ee). Se añadió el sólido (500 mg) a disolvente THF/H₂O= 1/1 (20 ml), se calentó la solución a 70 °C y se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se disolvió todo el sólido, se enfrió entonces lentamente a 40 °C (3 h) y se añadió semilla cristalina (10 mg); después de agitar durante aproximadamente 2 h, se enfrió lentamente la solución a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 48 h. Se lavó el sólido filtrado con agua (4 ml) y se secó bajo presión reducida, dando el producto en forma de un sólido blanco de aproximadamente 330 mg (65 % de rendimiento, >99,5 % de valor de ee) en forma de su sal de L-DBTA. Se obtuvo un cristal individual adecuado de esta sal de L-DBTA mediante enfriamiento lento en MeOH/H₂O (1:1, v/v). Se determinó que la configuración del carbono quiral en la base libre era S. Se convirtió la sal de DBTA en la base libre usando una solución acuosa de NaOH y extrayéndola con DCM.

Las condiciones de análisis quiral para la resolución quiral se muestran a continuación.

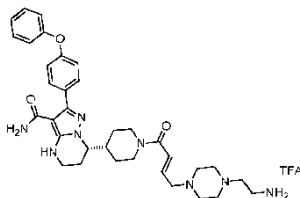
Columna	CHIRALPAK IC
Tamaño de columna	0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 µm
Inyección	2 µl
Fase móvil	n-hexano/EtOH (0,1 % de trietilamina)= 50/50 (v/v)
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 214, 254 nm

15 Etapa 3: (S,E)-2-(4-(4-(4-(3-Carbamoil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo



20 Se agitó a TA durante 15 h una mezcla de (S)-2-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (1,26 g, 3,03 mmol), ácido (E)-4-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico (948,4 mg, 3,03 mmol), HATU (1,21 g, 3,18 mmol) y DIEA (782 mg, 6,06 mmol) en 30 ml de DMF. Se vertió la mezcla en 300 ml de agua y se extrajo con EA (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml x 3) y se concentró, dando 1,25 g (58 %) de producto en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,64-6,53 (m, 3H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 5H), 2,45-2,15 (m, 11H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,10 (m, 3H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 713,0.

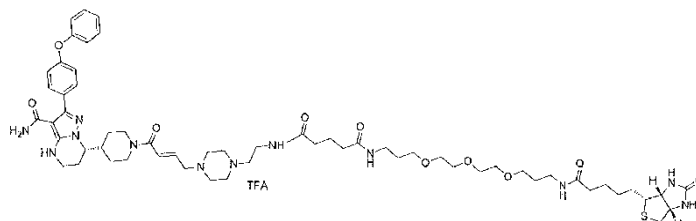
30 Etapa 4: Trifluoroacetato de (S,E)-7-(1-(4-(4-(2-aminoetil)piperazin-1-il)but-2-enil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



35 Se añadieron 2 ml de TFA a una solución de (S,E)-2-(4-(4-(4-(3-carbamoil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,21 mmol) en 10 ml de DCM. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 15 h y se concentró para retirar el disolvente. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 613,0.

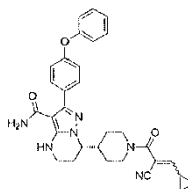
Compuesto 178: Trifluoroacetato de *N*1-(2-(4-((*E*)-4-(4-((*S*)-3-carbamoil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-*N*5-(15-oxo-19-((3*a*R,4*R*,6*a*S)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida

5



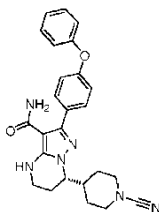
Se agitó a 40 °C durante 15 h una mezcla de trifluoroacetato de (*S,E*)-7-(1-(4-(4-(2-aminioetil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (129 mg, 0,21 mmol, 10 bruto), *N*-biotinil-NH-(PEG)2-COOH-DIEA (118 mg, 0,21 mmol), HATU (80 mg, 0,21 mmol) y TEA (63,6 mg, 0,63 mmol) en 5 ml de DMF. Se concentró la mezcla y se purificó por Pre-HPLC, procurando 160 mg (60 %) de producto en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (t, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,80 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,76 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,42 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,18 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,55-4,40 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,17-3,95 (m, 3H), 3,74-3,60 (m, 15 2H), 3,55-3,44 (m, 9H), 3,41-3,27 (m, 10H), 3,14-3,02 (m, 9H), 2,82 (dd, *J*=12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,65-2,53 (m, 3H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 7H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,66-1,55 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,38-1,21 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 1155,0, [M+23]⁺ 1176,9.

Compuesto 181: (*S*)-7-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida



Se agitó a TA durante 15 h una mezcla de compuesto **180** (60 mg, 0,124 mmol), ciclopropanocarbaldehído (43,4 mg, 25 0,62 mmol) y piperidina (52,7 mg, 0,62 mmol) en MeOH (10 ml). Después de la concentración, se añadió al residuo EA (50 ml) y agua (50 ml). Se concentró la fase orgánica y se purificó por columna de cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (50/1), procurando 30 mg (45 %) del compuesto deseado en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 537,0.

30 Compuesto 182: (*S*)-7-(1-Cianopiperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida



35 Se añadieron NaHCO₃ (168 mg, 2 mmol) y agua (5 ml) a una solución de (*S*)-2-(4-fenoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamida (417 mg, 1 mmol) en DCM (20 ml), seguido de BrCN (127 mg, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 16 h. Se añadieron a la mezcla DCM (50 ml) y salmuera (20 ml). Se lavó adicionalmente la fase orgánica con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró y se purificó por Pre-TLC (DCM/MeOH, 50/1), procurando 330 mg (75 %) de sólido blanco. MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 443,0.

Se han preparado una variedad de otros compuestos mediante procedimientos sustancialmente similares a los Ejemplos descritos observados. Se resumen los datos de caracterización de algunos de estos compuestos en la Tabla 1 siguiente, e incluyen datos de LC/MS (observados), HPLC quiral y RMN-¹H.

5

Tabla 1. Datos de caracterización de compuestos seleccionados

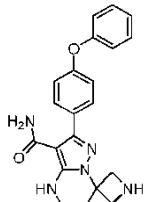
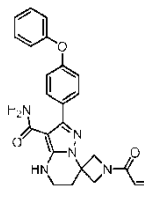
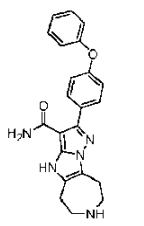
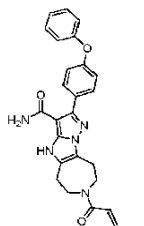
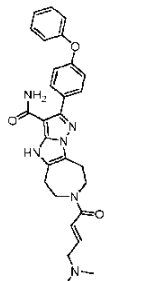
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
92	(E)-7-(2-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)fenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,88-6,67 (m, 2H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,07 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,05-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 536,9	
93	7-(2-aminofenil)-2-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 363,9.	
94	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,82-5,74 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 417,9.	
95	7-(5-amino-2-clorofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD-d ₄) δ 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,21 (td, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 460,1.	
96	7-(5-acrilamido-2-clorofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 0,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,40 (t, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,16 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 5H), 6,95 (s a, 1H), 6,37 (dd, J = 17,0, 10,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,0, 1,4 Hz, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 513,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
97	7-(3-acrilamido-4-clorofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 5,78 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 513,9.	
98	7-(4-aminofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 4H), 6,69-6,67 (m, 3H), 6,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 426,0.	
99	7-(4-acrilamidofenil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,12 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,39 (dd, <i>J</i> = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 1,8, 10,1 Hz, 1H), 5,41-5,36 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 480.	
100	2-(4-fenoxifenil)-7-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 4H), 6,86-6,83 (m, 1H), 5,56-5,10 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 412,2.	
101	2-(4-fenoxifenil)-7-(piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,51 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 4H), 6,84 (s a, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 411,9.	
102	2-(4-fenoxifenil)-7-(piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (td, <i>J</i> = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 5H), 6,81 (s a, 1H), 5,48-5,43 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 411,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
103	7-(1-acriloilpirrolidin-2-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9.	
104	7-(1-acriloilazetidín-3-il)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38-6,25 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 4,42-3,78 (m, 5H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9.	
105	7-(1-acriloilazetidín-3-il)-2-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, dmsó) δ 8,61-8,57 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,39-6,23 (m, 1H), 6,12-6,01 (m, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 2H), 4,44-4,23 (m, 2,5H), 4,19-4,07 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 0,5H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 458,9	
106	7-(1-acriloilazetidín-3-il)-2-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,38-6,22 (m, 1H), 6,13-6,03 (m, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 2,5H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 0,5H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9.	
107	7-(1-acriloilazetidín-3-il)-2-(4-(3-clorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,39-6,26 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,69-5,60 (m, 1H), 4,45-4,24 (m, 2,5H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 0,5H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9.	

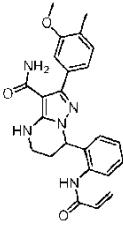
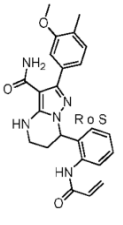
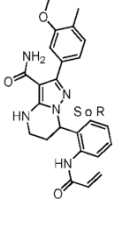
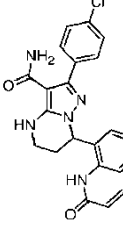
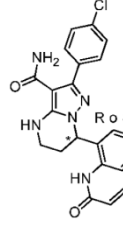
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
108	7-(1-acrilamidociclopropil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,21 (dd, J = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,81-0,73 (m, 1H), 0,72-0,59 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 443,9.	
109	7-(2-acrilamidopropan-2-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,28 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,11-1,82 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 445,9.	
110	trifluoroacetato de 7-(aminometil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,97 (s, 3H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 4H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 337,9.	
111	7-(acrilamidometil)-2-(4-(benciloxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 8,29 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 6H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,26 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431,9.	
112	7-(aminometil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,62-0,50 (m, 2H), 0,36-0,28 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 342,0.	

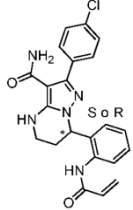
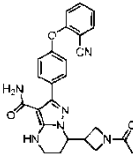
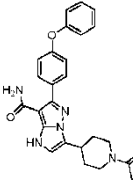
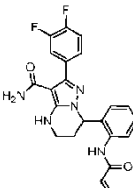
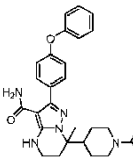
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
113	7-(acrilamidometil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,32-6,18 (m, 2H), 5,70-5,65 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,66-0,57 (m, 2H), 0,39-0,30 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 395,9.	
114	cis-7-(1-terc-butoxicarbonil)-2-(4-fenoxifenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrol[3,4-e]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 3H), 3,06-2,85 (m, 1H), 1,36 (d, 9H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 476,0.	
115	cis-2-(4-fenoxifenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrol[3,4-e]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ y D ₂ O) δ 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 4,79-4,73 (m, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 3,57-3,27 (m, 4H), 3,14-3,03 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 376,0.	
116	cis-7-acriloil-2-(4-fenoxifenil)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrol[3,4-e]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,51 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,62-6,48 (m, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,69-5,61 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,13-2,94 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 430,0.	
117	2-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,76 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,109 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (ddd, <i>J</i> = 2,2, 10,3, 16,6 Hz, 1H), 6,16 (dd, <i>J</i> = 2,2, 16,6 Hz, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> = 2,2, 10,3 Hz, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,94-3,73 (m, 1H), 3,70-3,37 (m, 3H), 2,42-2,24 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9.	

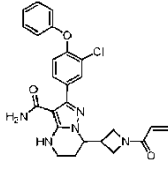
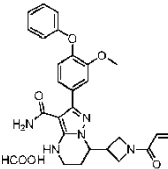
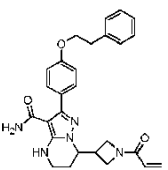
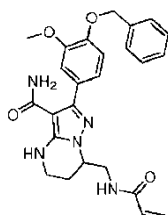
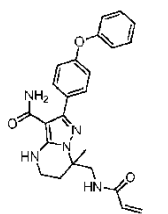
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
118	2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[azetidin-3,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,47 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 375,9.	
119	1-acriiloil-2'-(4-fenoxifenil)-5',6'-dihidro-4'H-espiro[azetidin-3,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,35 (dd, J = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 429,9.	
120	2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-d]azepin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 11,74 (s a, 1H), 9,06 (s a, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387,9.	
121	7-acriiloil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-d]azepin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD-d ₄) δ 7,64-7,60 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 6,97-6,85 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 4H), 3,17-3,09 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9.	
122	(E)-7-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-d]azepin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD-d ₄) δ 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 5H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,08-3,84 (m, 6H), 3,15-3,08 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
123	8-acriloil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]azepin-3-carboxamida como subproducto en la preparación del compuesto 121	RMN- ¹ H (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 10,6, 16,8 Hz, 1H), 6,19 (dd, <i>J</i> = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), 4,06-3,80 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9.	
124	(E)-8-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]azepin-3-carboxamida como subproducto	RMN- ¹ H (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,54 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,75-6,50 (m, 2H), 4,90 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498,9.	
	en la preparación del compuesto 122		
125	formiato de 2-(4-(benciloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 7,30-7,22 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,94-2,87 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387,9.	
126	7-acriloil-2-(4-(benciloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 6,20-6,07 (m, 1H), 5,74-5,73 (m, 3H), 4,80-4,72 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9.	
127	7-acriloil-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,22-6,11 (m, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,30-4,26 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,44-0,30 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 405,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
128	6-nitro-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 413,9.	
129	6-amino-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 6,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 5,21 (s a, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 383,9.	
130	6-acrilamido-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD-d ₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,12-6,94 (m, 5H), 6,46-6,25 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 437,9.	
131	8-amino-2-(4-fenoxifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazol-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 383,9.	
132	7-(1-acrilolazetidín-3-il)-2-(4-(3,4-diclorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,61 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,35-6,22 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 0,5H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 0,5H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 511,8, 513,8.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
133	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431,9.	
133a (pico 1)	(R o S) 7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	Condiciones de análisis de HPLC quiral: Instrumento: HPLC Agilent 1260 Columna: CHIRALCEL OJ-H Tamaño de columna: 0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 μm Fase móvil: n-hexano/EtOH (0,1 % dietrietilamina)= 85/15(v/v) Temperatura de columna: 35 °C Caudal: 1,0 ml/min Tiempo de retención: 5,86 min	
133b (pico 2)	(S o R) 7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	Tiempo de retención: 6,64 min	
134	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 421,8, 423,8.	
134a (pico 1)	(R o S) 7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	Condiciones de análisis de HPLC quiral: Instrumento: HPLC Agilent 1260 Columna: CHIRALPAK AD-H Tamaño de columna: 0,46 cm de D.I.x 15 cm de L, 5 μm Fase móvil: n-hexano/EtOH (0,1 % dietrietilamina)= 70/30 (v/v) Temperatura de columna: 35 °C Caudal: 1,0 ml/min Tiempo de retención: 4,15 min	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
134b (pico 2)	(S o R) 7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	Tiempo de retención: 10,52 min	
135	7-(1-acrilolazetidín-3-il)-2-(4-(2-cianofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91-7,85 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,36-6,22 (m, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,67-5,54 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 0,5H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 0,5H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 468,9.	
136	3-(1-acrilolpiperidín-4-il)-6-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,53 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,40 (s a, 2H), 6,07 (dd, <i>J</i> = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 3,24-3,04 (m, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,9.	
137	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,52-7,36 (m, 3H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (s a, 2H), 6,59 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 423,9.	
138	7-(1-acrilolpiperidín-4-il)-7-metil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,07 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 4,58-4,41 (m, 1H), 4,19-4,00 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,35-1,05 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 486,0.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
139	7-(1-acrililazetidín-3-il)-2-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,70-7,66 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,40-6,25 (m, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 0,5H), 4,21-4,08 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 0,5H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9.	
140	formiato de 7-(1-acrililazetidín-3-il)-2-(3-metoxi-4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 8,38 (s a, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 6,17-6,11 (m, 2H), 5,64-5,54 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 473,9.	
141	7-(1-acrililazetidín-3-il)-2-(4-fenotoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,03-7,96 (m, 2H), 6,31 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,19 (dd, <i>J</i> = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 4,55-4,26 (m, 3H), 4,25-3,94 (m, 4H), 3,48-3,34 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471,9.	
142	7-(acrilamidometil)-2-(4-(benciloxi)-3-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,17-7,05 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, <i>J</i> = 17,1, 1,8 Hz, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,48-3,33 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 461,9.	
143	7-(acrilamidometil)-7-metil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, <i>J</i> = 17,1, 2,2 Hz, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431,9.	

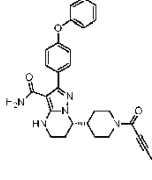
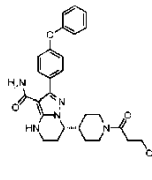
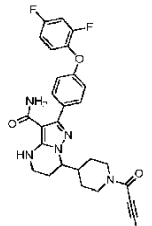
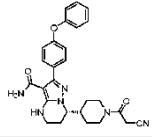
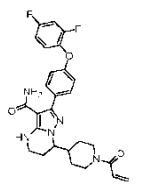
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
144	trifluoroacetato de 7-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (CD ₃ OD-d ₄) δ 7,54-7,42 (m, 5H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,15 (dd, <i>J</i> = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,39-2,14 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 380,0.	
145	7-(1-acriloilazetidín-3-il)-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,35-6,22 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 2,5H), 4,14-4,06 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 0,5H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H).	
146	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,86 (dt, <i>J</i> = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,82-5,74 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 528,9.	
147	7-(2-acrilamido-4-clorofenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 491,9.	
148	7-(2-acrilamido-4-metilfenil)-2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471,9.	
149	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
150	7-(2-acrilamidofenil)-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387,9.	
151	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 405,9.	
152	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,82-5,75 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 483,8, 485,8.	
153	(E)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(4-(piperidin-1-il)but-2-enamido)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 536,9.	
154	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,83-5,75 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 439,9.	
155	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 421,9.	

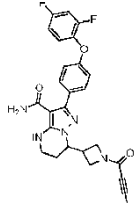
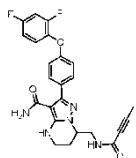
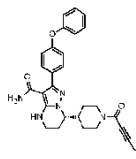
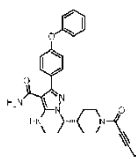
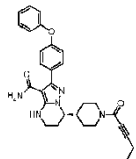
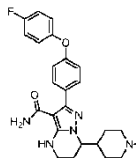
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
156	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3,4-diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 5,84-5,75 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,8.	
157	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 419,9.	
158	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9.	
159	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 435,9.	
160	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 451,8.	
161	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,9.	
162	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489,8.	

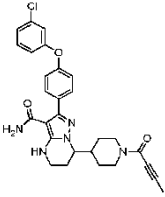
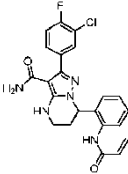
Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
163	7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489,8.	
164	7-(2-acrilamidofenil)-2-(p-tolil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 401,9.	
165	(E)-7-(2-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)fenil)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489,0.	
166	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 417,9.	
167	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9.	
168	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 447,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
169	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3,5-dicloro-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 485,8.	
170	(E)-2-(4-fenoxifenil)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 569,0.	
171	(R o S) (E)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 529,0.	
172	7-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(3-metoxi-4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 501,9.	
173	7-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 505,9.	
174	7-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 424,0.	
175	7-(1-acrilolazetidín-3-il)-7-metil-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
176	(S)-7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,68 (s, 1 H), 4,40-4,24 (m, 2 H), 4,06-3,97 (m, 1 H), 3,33-3,27 (m, 1 H), 3,12-3,00 (m, 1 H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3 H), 1,96-1,86 (m, 1 H), 1,81-1,67 (m, 1 H), 1,63-1,52 (m, 1 H), 1,36-1,08 (m, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 483,9.	
177	(S)-7-(1-(3-cloropropanoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,90 (t, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,02-2,72 (m, 3H), 2,58-2,43 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,10-1,84 (m, 2H), 1,70 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 1,54 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 1,41-1,08 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 507,9, 509,9.	
179	7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,55-7,45 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,35-2,17 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,36-1,09 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 519,9.	
180	(S)-7-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 484,9.	
183	7-(1-acriolilpiperidin-4-il)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58-7,44 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,64 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 4,17-3,95 (m, 2H), 3,74-3,38 (m, 3H), 3,06-2,89 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,34-1,07 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 507,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
184	7-(1-(but-2-inoil)azetidín-3-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 4H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 0,5H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 0,5H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,82-1,67 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,9.	
185	7-(but-2-inamidometil)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 3H), 2,09-1,83 (m, 5H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 429,9.	
186	(S)-7-(1-(pent-2-inoil)piperidín-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,41-4,24 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,40-1,13 (m, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498,0.	
187	(S)-2-(4-fenoxifenil)-7-(1-(4-(pirrolidín-1-il)but-2-inoil)piperidín-4-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,09-1,85 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 5H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,40-1,11 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 553,0.	
188	(S)-7-(1-(4-(dimetilamino)but-2-inoil)piperidín-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,69-6,64 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 7H), 2,10-1,86 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,41-1,11 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 527,0.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
189	7-(1-(but-2-inoil)azetidín-3-il)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 491,9.	
190	7-(but-2-inamidometil)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 465,9.	
191	(S)-7-(1-(4-hidroxibut-2-inoil)piperidín-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 499,9.	
192	(S)-7-(1-(4-metoxibut-2-inoil)piperidín-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,41-1,10 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 514,0.	
193	(S)-7-(1-(hex-2-inoil)piperidín-4-il)-2-(4-fenoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,42-4,22 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 3H), 1,38-1,09 (m, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 512,0.	
194	7-(1-(but-2-inoil)piperidín-4-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,64 (s a, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,36-1,08 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 501,9.	

Nº	Nombre	Datos de RMN- ¹ H, HPLC quiral ym/z de LC/MS (M+1)	Estructura
195	7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-(3-clorofenoxi)fenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,57-7,50 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,63 (s a, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,35-1,09 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 517,9, 519,9.	
196	7-(2-acrilamidofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 17,2, 10,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 17,2, 1,9 Hz, 1H), 5,83-5,73 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 439,8, 441,8.	

ENSAYO DE CINASA BTK

Se ensayó en los compuestos descritos en la presente memoria la inhibición de la actividad cinasa Btk en un ensayo basado en la metodología de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Se preincubó Btk recombinante con los compuestos descritos en la presente memoria a temperatura ambiente durante 1 hora en un tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 1 mM, SEB2 20 nM, 0,1 % de BSA y 0,005 % de Tween-20. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de ATP (a la concentración de Km de ATP) y sustrato peptídico (biotina-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂). Después de incubar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió un volumen igual de solución de detención que contenía HEPES 50 mM pH 7,0, KF 800 mM, EDTA 20 mM, 0,1 % de BSA, anticuerpo de p-Tyr66 conjugado con criptato de Eu y XL665 marcado con estreptavidina para detener la reacción. Se incubaron las placas adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora y se leyeron entonces las señales de TR-FRET (ex 337nm, em 620 nm/665 nm) en un instrumento BMG PHERAstar FS. Se calculó la actividad enzimática residual en presencia de concentraciones crecientes de compuestos basándose en la relación de fluorescencia a 615 nm a la de 665 nm. Se derivó la CI₅₀ para cada compuesto del ajuste de los datos a una ecuación logística de cuatro parámetros por el software GraphPad Prism.

ENSAYO CELULAR DE BTKpY223

El ensayo celular de Btk pY223 es un ensayo basado en HTRF que pretende determinar los niveles endógenos de Btk fosforilada en Tyr223. La Tyr223 fosforilada es necesaria para la activación completa de Btk. Se efectuó el ensayo en células Ramos (CRL-1596, ATCC) con un kit de ensayo Btk pY223 (63IDC000, Cisbio).

Brevemente, se privaron de suero células Ramos en RPMI1640 que contenía un 0,5 % de FBS durante 2 horas. Después de la privación, se incubaron las células con los compuestos para detectar a diversas concentraciones en una incubadora de CO₂ durante 1 hora. Después de la incubación, se estimularon las células con pervanadiato (PV) 1 mM o Na₃VO₄ (OV) durante 20 min. Se centrifugaron entonces las células y se lisaron con tampón de lisis 1x a TA durante 10 min (tampón de lisis 4x suministrado en el kit). Durante la incubación, se preparó mezcla de anticuerpo 1x diluyendo anti-Btk-d2 y anti-pBtk-K en tampón de detección (suministrado en el kit). Se dispensaron 2 ul/pocillo de mezcla de anticuerpo 1x en la placa de ensayo OptiPlate-384 (6005620, Perkin Elmer). Después de eso, se transfirieron 18 ul de lisado celular a la placa de ensayo precargada con solución de anticuerpo. Después de mezclar suavemente y centrifugar brevemente, se selló la placa y se mantuvo en la oscuridad a TA durante 18 horas. Se midió la emisión de fluorescencia a dos longitudes de onda diferentes (665 nm y 620 nm) en un lector de HTRF compatible (PHERAstar FS, BMG). Se calculó la potencia de los compuestos basándose en la inhibición de la relación entre las intensidades de señal a 665 nm y 620 nm. Se calcularon los valores de CI₅₀ con el software GraphPad Prism usando la función de dosis-respuesta sigmoidea.

Se ensayaron compuestos representativos como se describen en la presente memoria y se encontró que inhibían Btk y la autofosforilación de Btk en Tyr-223, con valores de CI₅₀ en el intervalo de subnanomolar a 10 micromolar.

Tabla II. Datos de ensayo de compuestos representativos

Nº de Compuesto	CI ₅₀ (nM)	
	Btk	Btk pY223
1	>10.000	s.d.
2	360	s.d.
2a (pico 1)	270	s.d.
2b (pico 2)	210	s.d.
3	3,6	12,7
3a (pico 1)	2,5	8,7
3b (pico 2)	1,7	2,0
4	26	s.d.
5	200	s.d.

Nº de Compuesto	CI50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
6	0,71	3,1
6a (pico 1)	0,4	3,0
6b (pico 2)	120	s.d.
7	>10,000	s.d.
8	860	s.d.
9	3.700	s.d.
10	1,5	8,0
10a (pico 1)	0,51	2,2
10b (pico 2)	42	s.d.
11	4.500	s.d.
12	1,7	23,6
13	1000	s.d.
14	4,7	232,6
15	2.700	s.d.
16	19	s.d.
17	>10.000	s.d.
18	1,3	26,3
19	5.300	s.d.
20	1,6	12,6
20a (pico 1)	1,2	2,5
20b (pico 2)	110	s.d.
21	>10.000	s.d.
22	2,7	16,7
23	3.200	s.d.
24	39	s.d.
25	3.100	s.d.
26	1.700	s.d.
27	1	4,6
27a (pico 1)	0,33	5,7
27b (pico 2)	2	20,0
28	3.400	s.d.
29	0,48	18
29a (pico 1)	0,43	1,6
29b (pico 2)	1,3	4,1
30	1	4,0
30a (pico 1)	0,66	5,6

ES 2 619 125 T3

Nº de Compuesto	CI50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
30b (pico 2)	16	s.d.
31	15	s.d.
32	1.700	s.d.
33	0,9	2,9
33a (pico 1)	0,6	5,9
33b (pico 2)	11	63,3
34	1.900	s.d.
35	1,1	7,9
36	>10.000	s.d.
37	640	s.d.
38	490	s.d.
39	1.400	s.d.
40	13	s.d.
41	180	s.d.
42	330	s.d.
43	3,0	75,8
44	220	s.d.
45	510	s.d.
46	5	22,6
47	110	s.d.
48	150	s.d.
49	29	s.d.
50	2,7	8,0
51	310	s.d.
52	0,14	<0,5
53	7,7	s.d.
54	0.19	6,4
55	82	s.d.
56	110	s.d.
57	37	232,9
58	0,43	4,6
59	43	s.d.
60	40	s.d.
61	140	s.d.
62	240	s.d.
63	0,18	1.5

ES 2 619 125 T3

Nº de Compuesto	CI50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
64	0,17	4.8
65	320	s.d.
66	14	322,2
67	0,32	2,8
68	190	s.d.
69	7,8	34,4
70	19	s.d.
71	55	s.d.
72	4,1	10,5
73	>10.000	s.d.
74	240	s.d.
75	41	222,9
76	5.500	s.d.
77	480	s.d.
78	21	139,6
79	50	s.d.
80	>10.000	s.d.
81	5.900	s.d.
82	3.100	s.d.
83	130	s.d.
84	2.900	s.d.
85	32	73,2
86	2,2	4,4
87	2.000	s.d.
88	16,0	s.d.
89	>10.000	s.d.
90	1.900	s.d.
91	1.900	s.d.
92	1,1	7,0
93	1.500	s.d.
94	1,9	6,7
95	470	s.d.
96	30	s.d.
97	1,1	s.d.
98	77	s.d.
99	9,5	43,4

ES 2 619 125 T3

Nº de Compuesto	CI50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
100	260	s.d.
101	550	s.d.
102	830	s.d.
103	1,1	14
104	2,6	20,6
105	18	s.d.
106	1,4	30,3
107	0,48	11,2
108	3,5	18,9
109	41	s.d.
110	3.000	s.d.
111	24	s.d.
112	>10.000	s.d.
113	94	s.d.
114	6.000	s.d.
115	8.200	s.d.
116	1	3,2
117	34	s.d.
118	410	s.d.
119	40	s.d.
120	180	s.d.
121	0,36	8,2
122	0,78	12,6
123	0,15	1,5
124	0,62	4,6
125	5.000	s.d.
126	20	s.d.
127	300	s.d.
128	930	s.d.
129	23	s.d.
130	14	s.d.
131	170	s.d.
132	1,7	6,2
133	0,53	1,8
133a (pico 1)	0,23	2,9
133b (pico 2)	16	s.d.

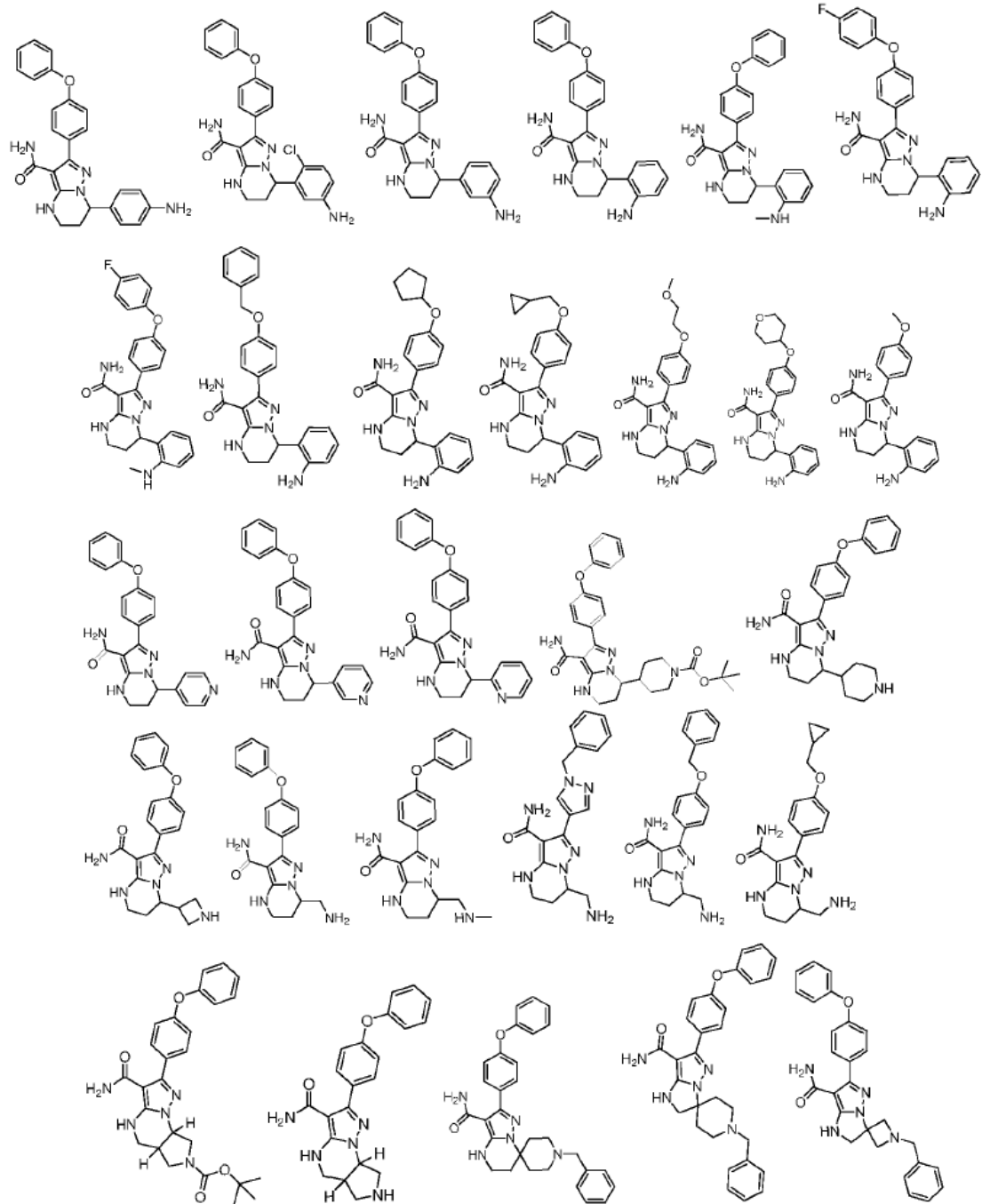
ES 2 619 125 T3

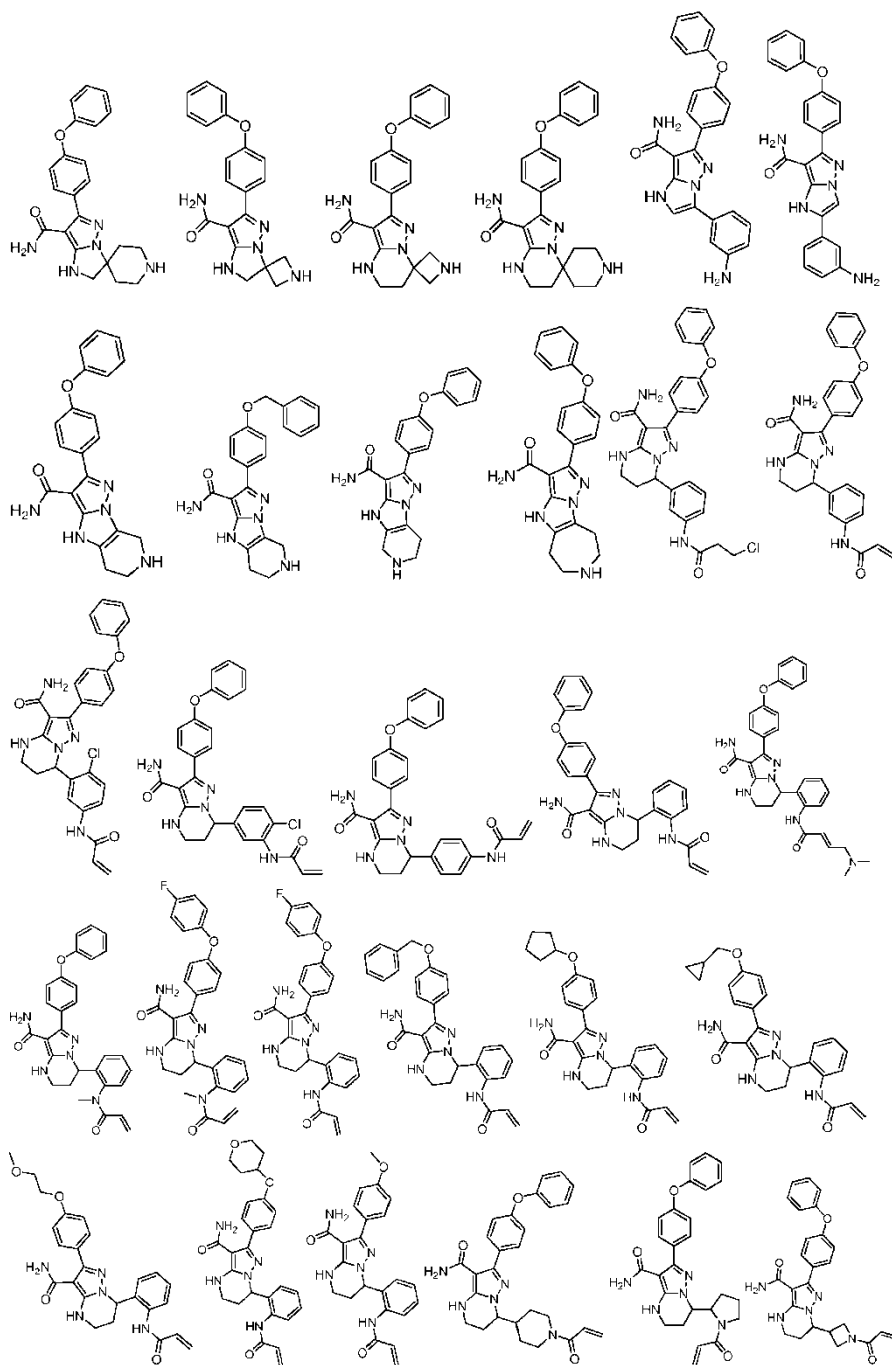
Nº de Compuesto	CI50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
134	0,78	4,7
134a (pico 1)	0,64	4,2
134b (pico 2)	1500	s.d.
135	0,38	2,4
136	0,13	0,8
137	3,2	22,7
138	1,0	7,6
139	0,44	3,1
140	3000	s.d.
141	7,0	s.d.
142	54	s.d.
143	0,89	4,1
144	140	s.d.
145	72	s.d.
146	1,3	4,0
147	2,7	s.d.
148	5,6	s.d.
149	4,2	s.d.
150	4,7	s.d.
151	1,9	2,5
152	1,2	1,8
153	6,1	165,2
154	1,2	1,5
155	0,96	s.d.
156	0,55	6,8
157	0,38	20
158	2,9	s.d.
159	1	4,5
160	0,49	1,3
161	4,2	s.d.
162	2,1	3,2
163	7,3	s.d.
164	1,6	3,9
165	1,6	19,1
166	2,7	s.d.
167	2,4	s.d.

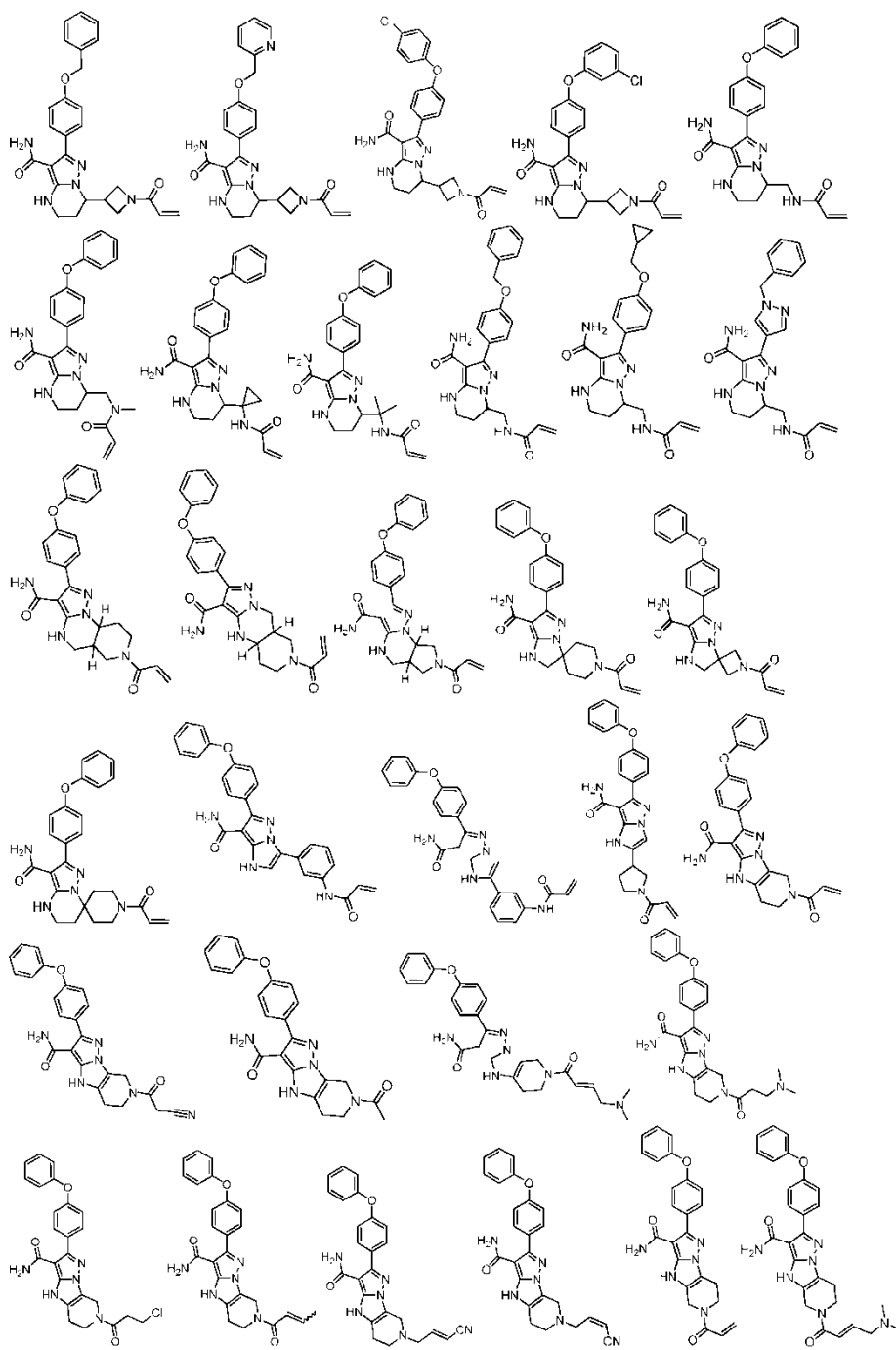
ES 2 619 125 T3

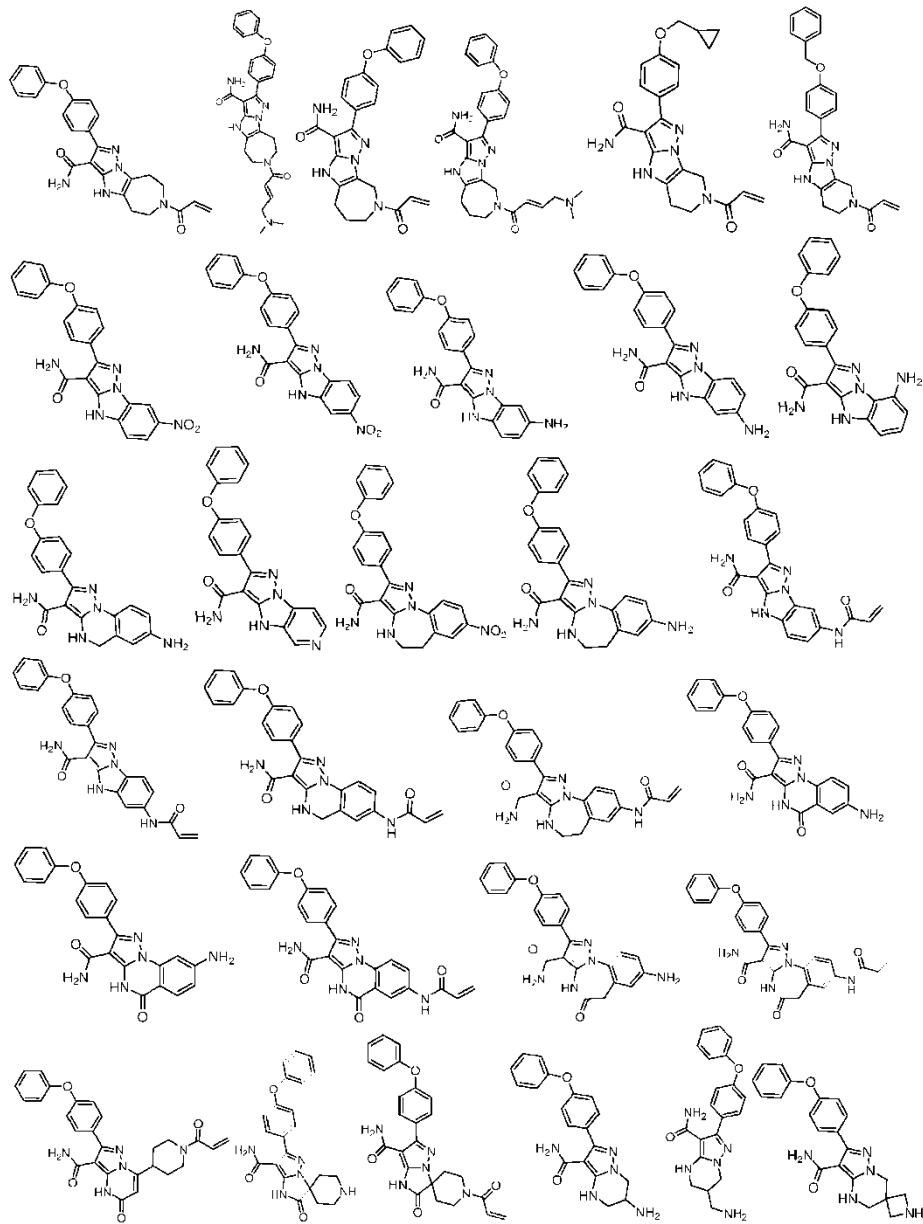
Nº de Compuesto	CI50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
168	3,2	s.d.
169	0,15	7
170	3,8	33,7
171	1,4	10,9
172	1,1	0,8
173	0,81	2,1
174	4,8	s.d.
175	1,2	17,6
176	3	15,1
177	5,7	3,9
178	46	>1000
179	48	s.d.
180	87	s.d.
181	25	s.d.
182	124	s.d.
183	1,2	2,9
184	4,7	6,7
185	4,3	4,4
186	1,1	10,3
187	2,1	7,3
188	1,1	8,5
189	42	s.d.
190	38	s.d.
191	0,67	s.d.
192	0,91	s.d.
193	3,9	s.d.
194	45	s.d.
195	8,0	s.d.
196	1,1	2.0
s.d.: Sin datos.		

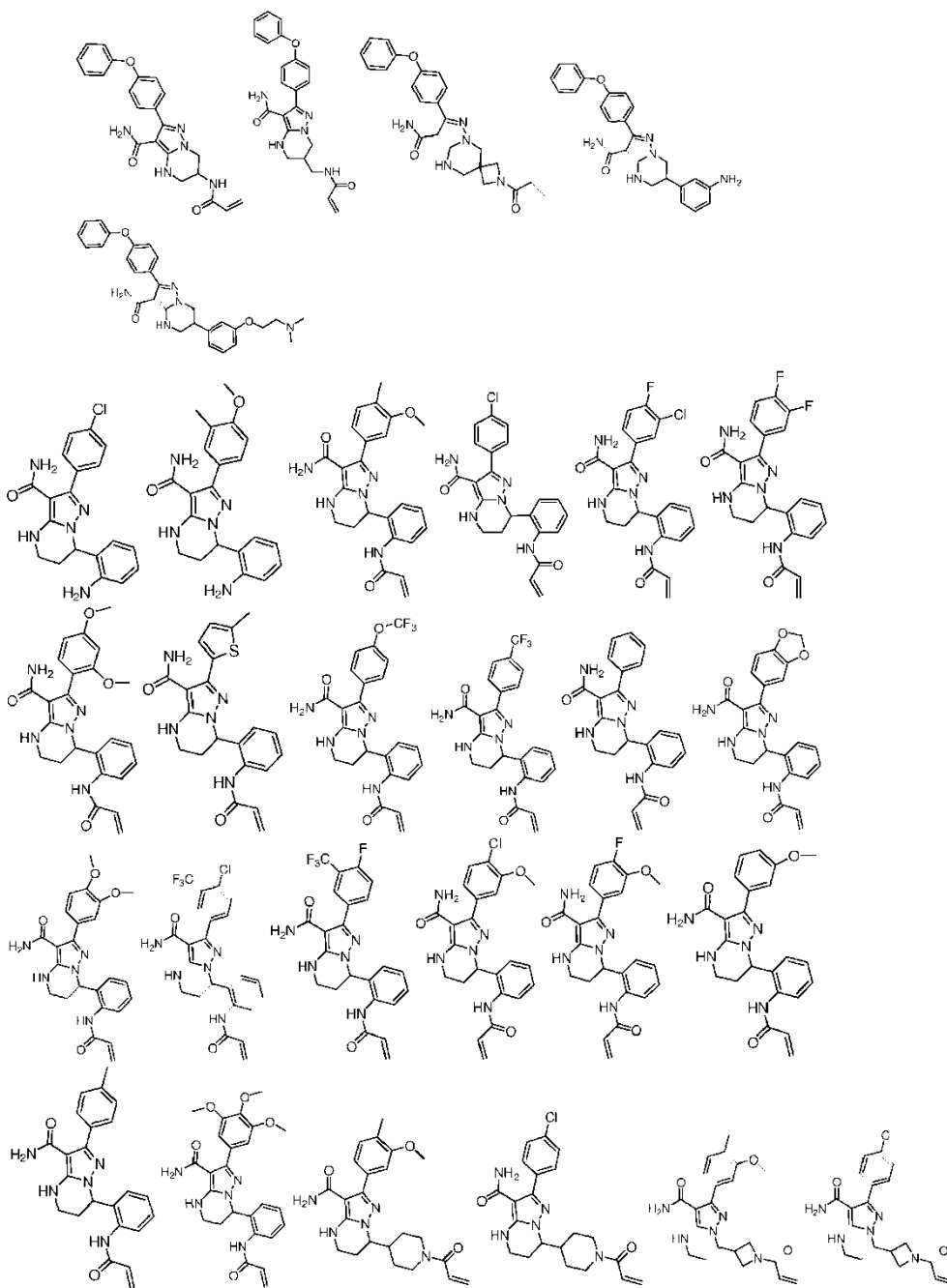
Tabla III

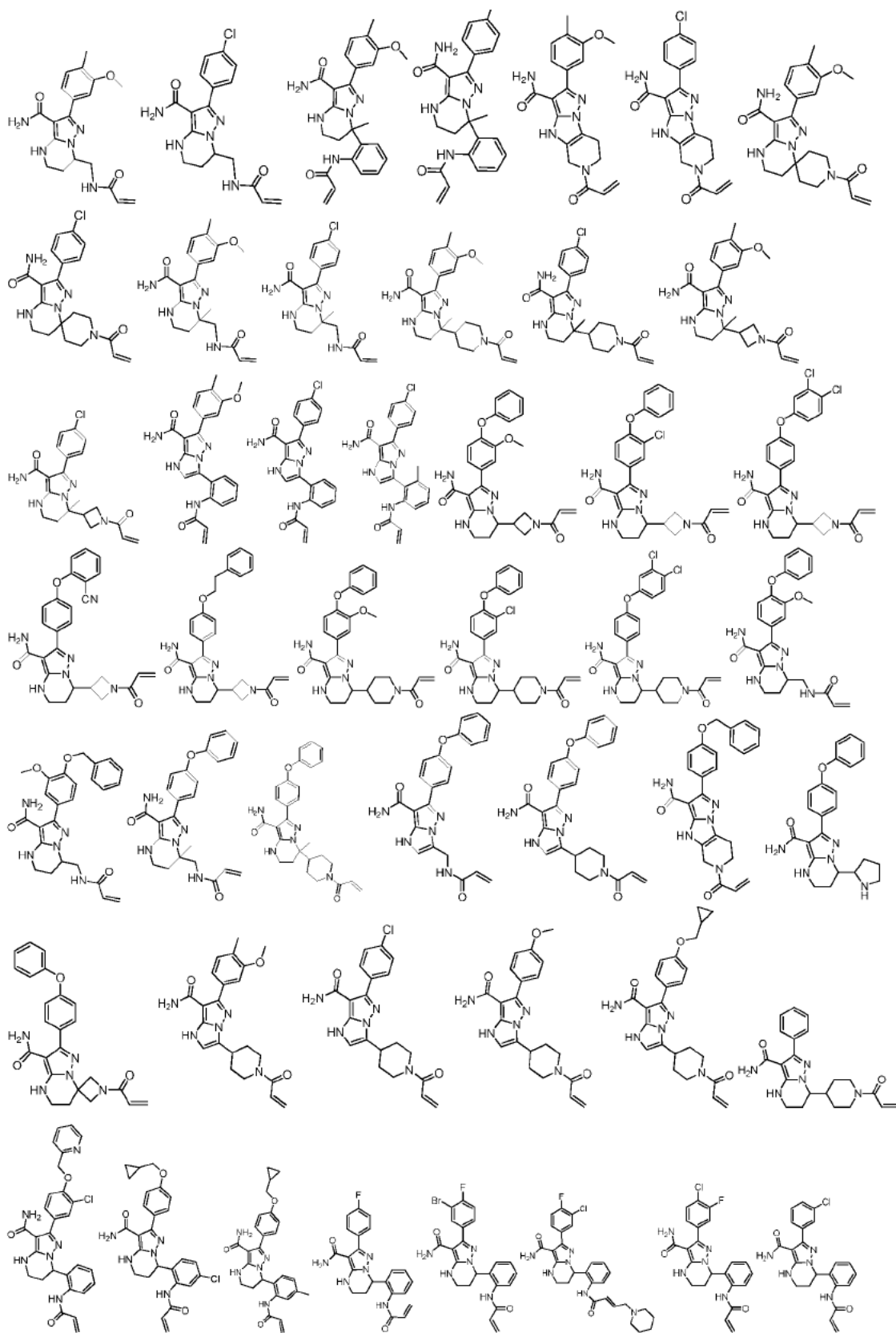


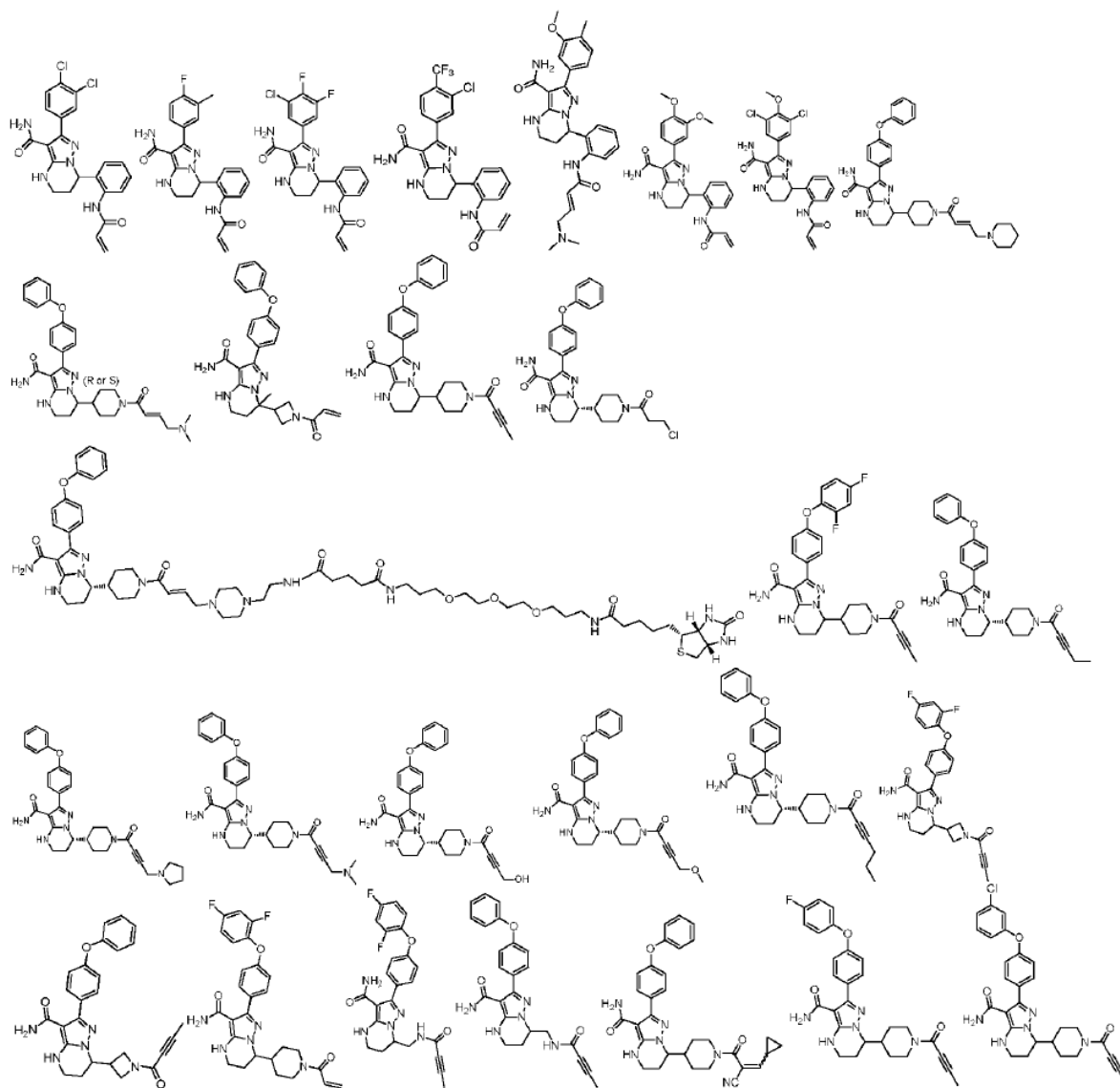






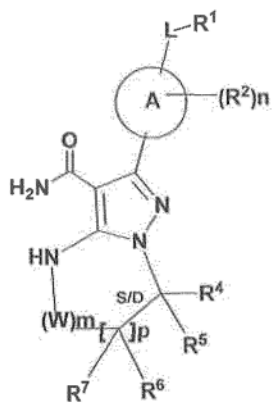






REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

A es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 0-3 heteroátomos de N, S u O;
cada W es independientemente $-(CH_2)-$ o $-C(O)-$;

10

L es un enlace, CH_2 , NR^{12} , O o S;

S/D es un enlace sencillo o doble enlace, y cuando es un doble enlace, R^5 y R^7 están ausentes;

m es 0 o un entero de 1-4;

n es 0 o un entero de 1-4, donde cuando n es mayor de 1, cada R^2 puede ser diferente;

15

p es 0 o un entero de 1-2, donde cuando p es 0, m no es 0, y cuando p es mayor de 1, cada R^6 y cada R^7 pueden ser diferentes;

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, halógeno, heteroalquilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado, heteroarilo, alquinilo, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ o $-NR^{13}SO_2R^{14}$, donde el alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ,

20

donde (R^4 y R^5), o (R^4 y R^6), o (R^5 y R^6), o (R^6 y R^7), o (R^6 y R^7 cuando p es 2), junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} .

25

R^2 es halógeno, alquilo $-S$ -alquilo, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ o $-NR^{13}SO_2R^{14}$,

R^{12} es H o alquilo inferior;

R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente H, heteroalquilo, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo o heteroarilo; donde (R^{13} y R^{14}), y/o (R^{14} and R^{15}), junto con el átomo o átomos a los que están enlazados, pueden formar cada uno un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente R^{16} ;

35

R^{16} es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, oxo, $-CN$, $-OR'$, $-NR'R''$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(=NR')NR'R''$, $-NR'COR''$, $-NR'CONR'R''$, $-NR'CO_2R''$, $-SO_2R'$, $-SO_2$ arilo, $-NR'SO_2NR'R''$ o $-NR'SO_2R''$, donde R' , R'' y R''' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, donde (R' y R''), y/o (R' y R'''), junto con los átomos a los que están enlazados, pueden formar un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclilo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo.

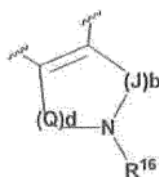
40

2. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende una o más realizaciones:

45

(a) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes;

- (b) R^1 es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ;
- 5 (c) p es 1 y m es 0, 1 o 2;
- (d) A es fenilo;
- (e) cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior;
- (f) R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos decicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ;
- 10 (g) R^4 y R^6 , junto con los átomos con los que están enlazados, forman un anillo de fórmula:

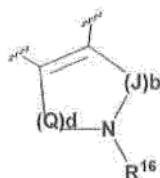


donde:

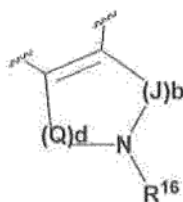
- 15 Q es $-CH_2-$; J es $-CH_2-$ y d y b con cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4;
- (h) S/D es un enlace sencillo y/o
- (i) p es 0 y R^7 están ausentes.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

- 20 (i) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^1 es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado, heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; y R^{16} es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; o
- 25 (ii) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; p es 1 y m es 0, 1 o 2; o
- (iii) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo y cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; o
- (iv) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; y R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; o
- 30 (v) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; A es fenilo y cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; o
- 35 (vi) S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior y el anillo R^4 - R^6 es de fórmula:

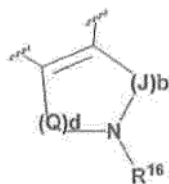


- 45 (vii) donde Q es $-CH_2-$; J es $-CH_2-$ y d y b son cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4; o S/D es un doble enlace y R^5 y R^7 están ausentes; R^4 y R^6 , junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo seleccionado de entre los anillos de cicloalquilo, heterociclo saturado o insaturado, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R^{16} ; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior y el anillo R^4 - R^6 es de fórmula:



- 5 donde Q es -CH₂-; J es -CH₂- y d y b son cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4; y R¹ es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶;
- 10 (viii) S/D es un enlace sencillo; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; cada R² es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; o
- (ix) S/D es un enlace sencillo; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; cada R² es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior y R¹ es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶; y R¹⁶ es halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; o
- 15 (x) S/D es un enlace sencillo; p es 0 y R⁶ y R⁷ están ausentes; A es fenilo y cada R² es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; o
- (xi) S/D es un enlace sencillo; p es 0 y R⁶ y R⁷ están ausentes; A es fenilo y cada R² es independientemente halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, y R¹ es H, halógeno, alcoxi, heteroalquilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo saturado o insaturado o heteroarilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo y heterociclilo saturado o insaturado están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente R¹⁶.

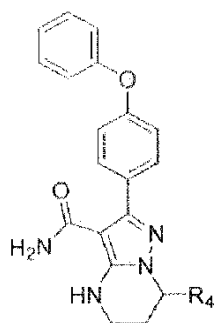
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde:
- 25 S/D es un doble enlace y R⁵ y R⁷ están ausentes; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo;
S/D es un doble enlace y R⁵ y R⁷ están ausentes; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo y R⁴ y R⁶, junto con los átomos a los que están enlazados, forman un anillo de fórmula:



- 30 donde Q es -CH₂-; J es -CH₂- y d y b son cada uno independientemente 0 o un entero de 1-4;
S/D es un enlace sencillo; p es 1 y m es 0, 1 o 2; A es fenilo; o
S/D es un enlace sencillo; p es 0 y R⁶ y R⁷ están ausentes; A es fenilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde:
- A es fenilo; W es -(CH₂)-; L es O; S/D es un enlace sencillo; m es 1; n es 0; p es 1; R¹ es fenilo; R² está ausente; R⁵ es H y R⁶ y R⁷ es H; facilitando la estructura de combinación:

40

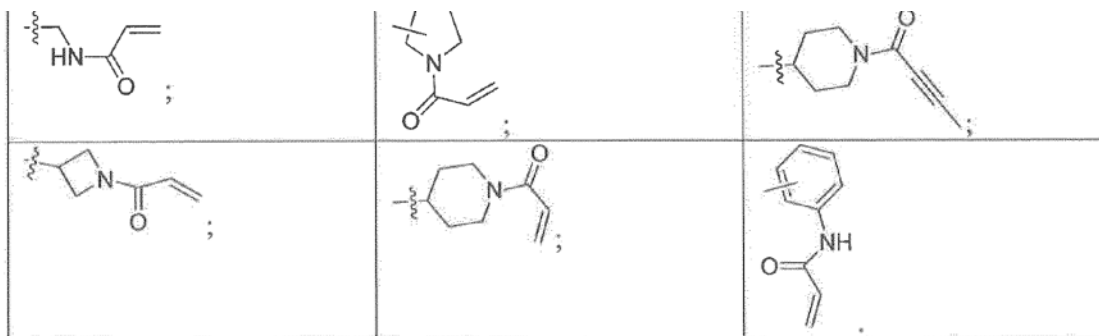


6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R⁴ es alquilo C1-C8 que contiene N, cicloalquilo C3-C8 que contiene N y fenilo, cada uno opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 5, donde R⁴ es metilamina, anilina, azetidina, pirrolidina, piperidina o azacicloheptenilo, cada uno N-sustituido con un resto seleccionado de bencilo, acilo, acrilóilo, acrilóilo sustituido, propiolilo y propiolilo sustituido.

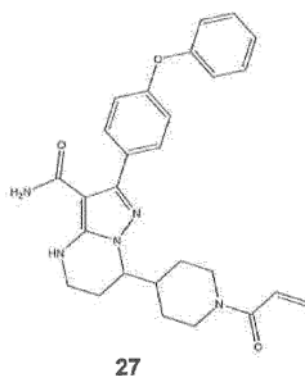
10

8. El compuesto de la reivindicación 5, donde R⁴ se selecciona de las estructuras:

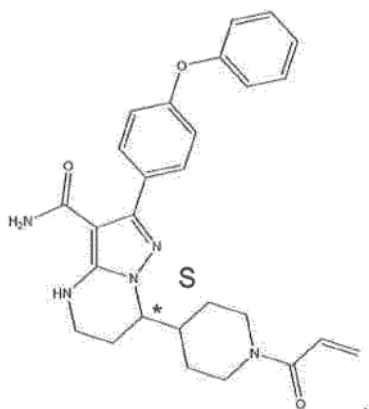


15

9. El compuesto de la reivindicación 5, donde R⁴ es 1-acriloilpiperidin-4-ilo (compuesto 27) de fórmula:

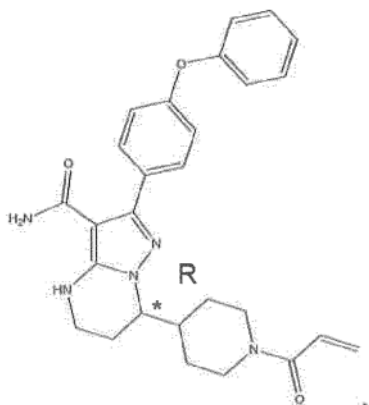


10. El compuesto de la reivindicación 5, donde R⁴ es 1-acriloilpiperidin-4-ilo (compuesto 27),
20 estereoisómero enantiomérico S de estructura:

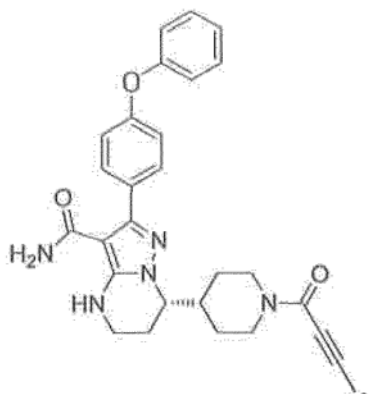


11. El compuesto de la reivindicación 5, donde R^4 es 1-acriolipiperidin-4-ilo (compuesto 27), estereoisómero enantiomérico R de estructura:

5

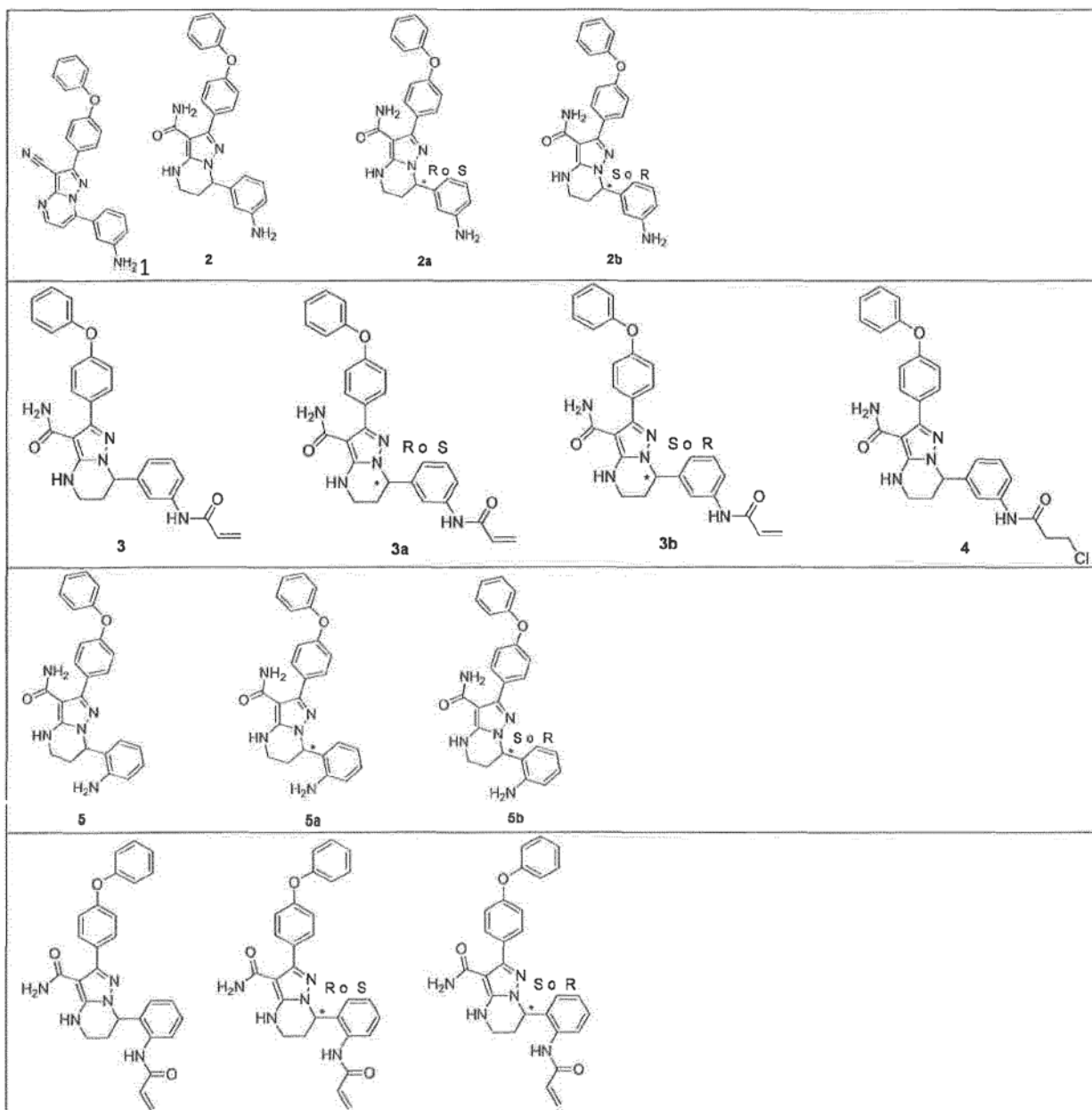


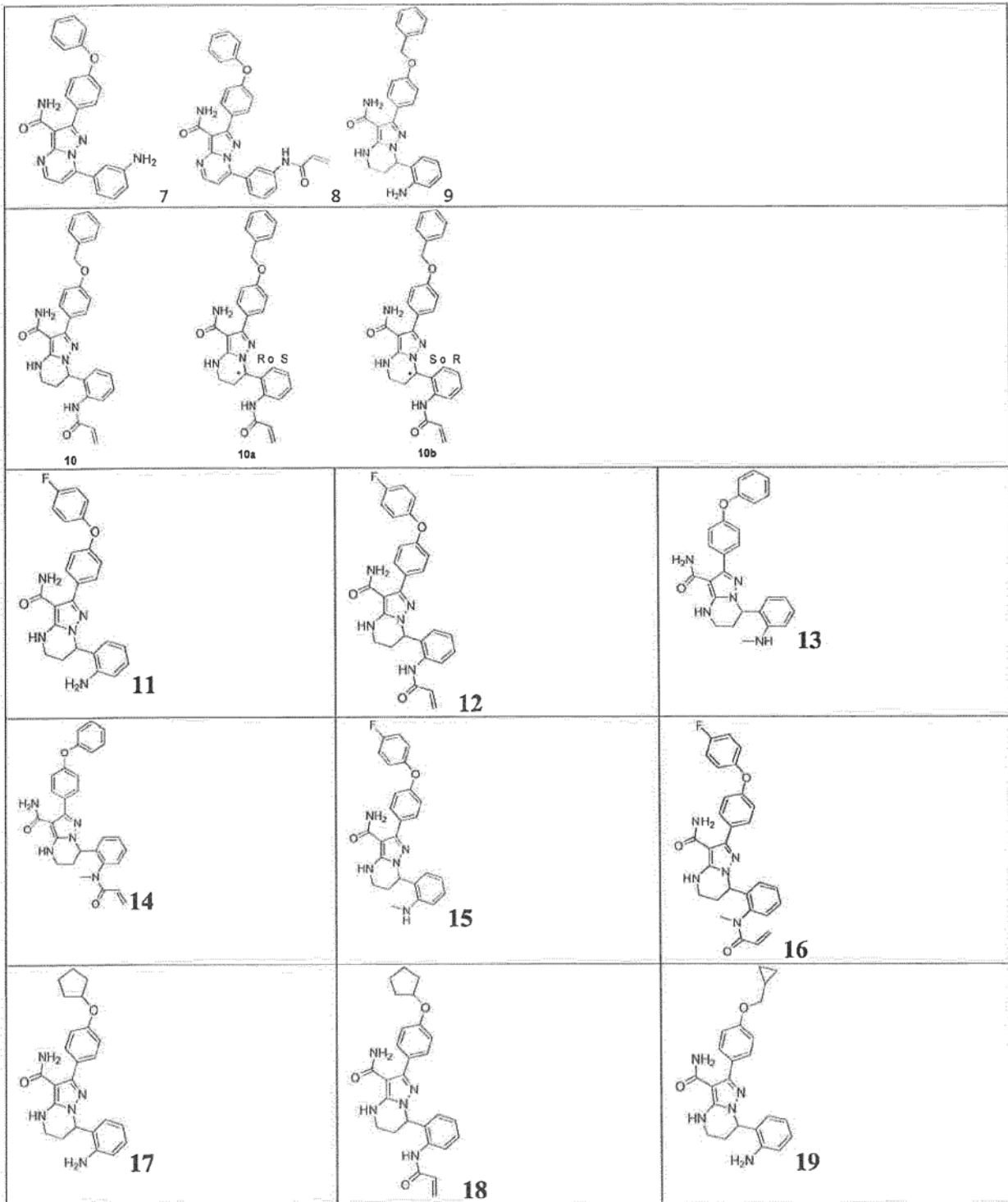
12. El compuesto de la reivindicación 5, donde R^4 es 1-(but-2-inoil)piperidin-4-ilo (compuesto 176):

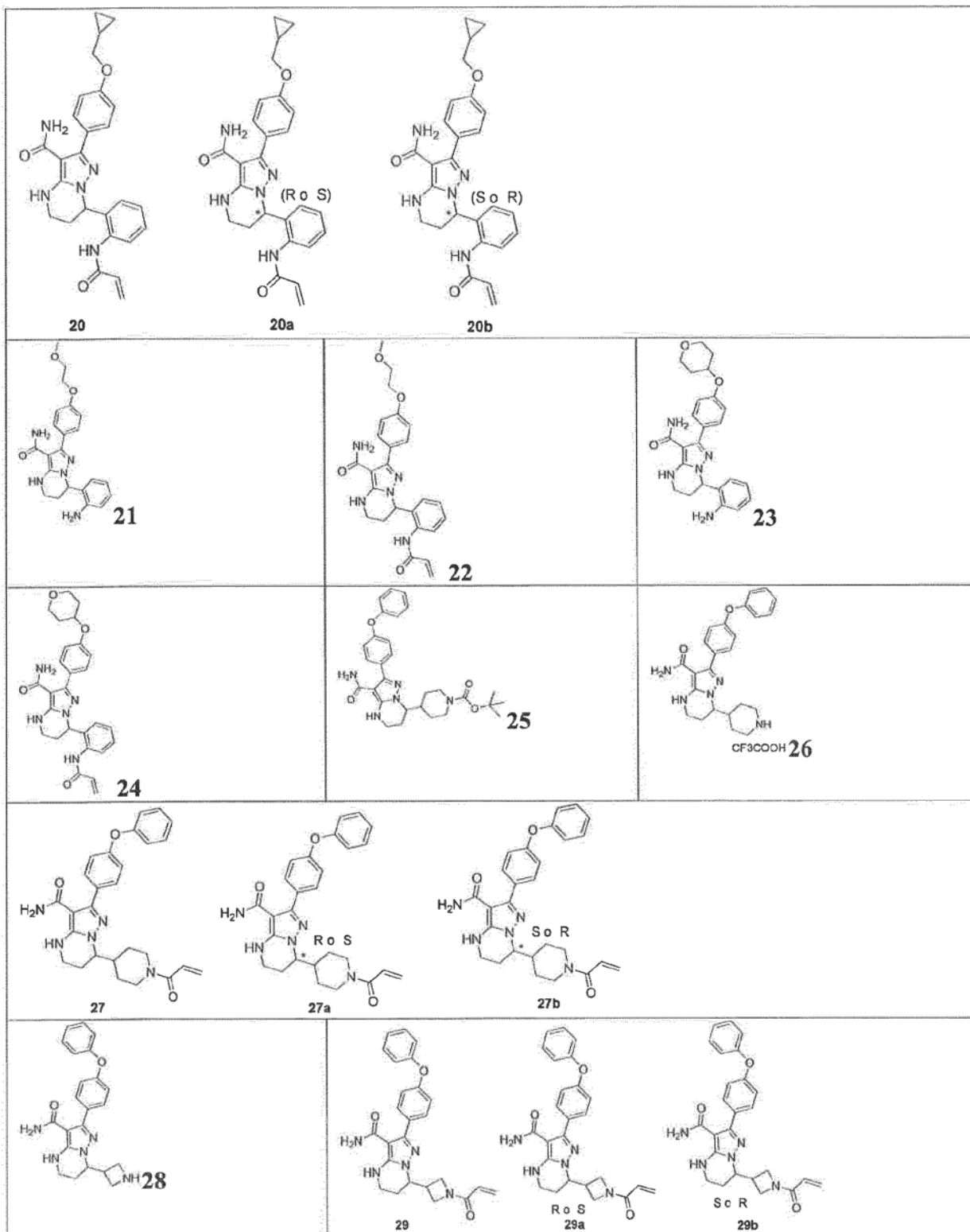


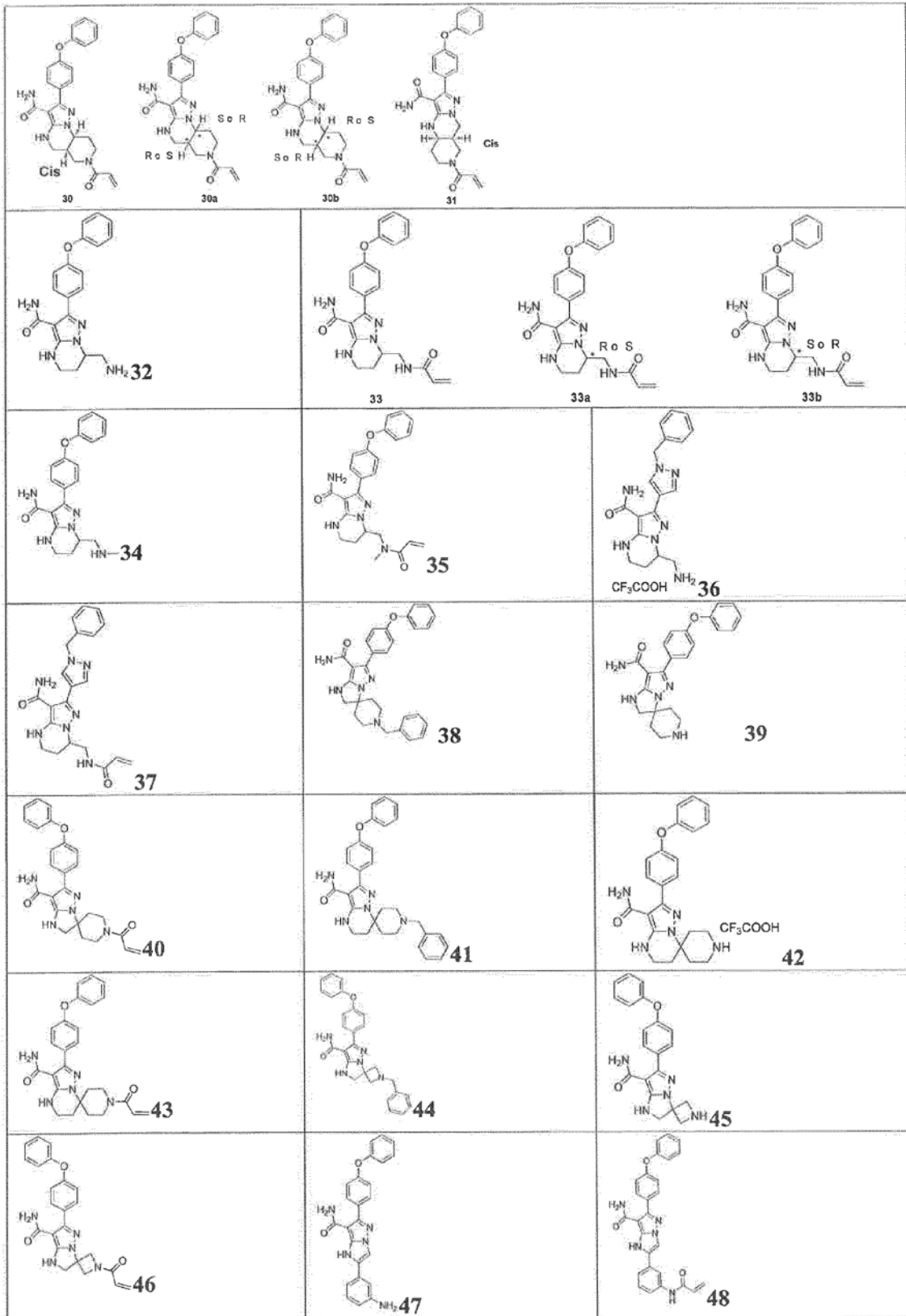
10

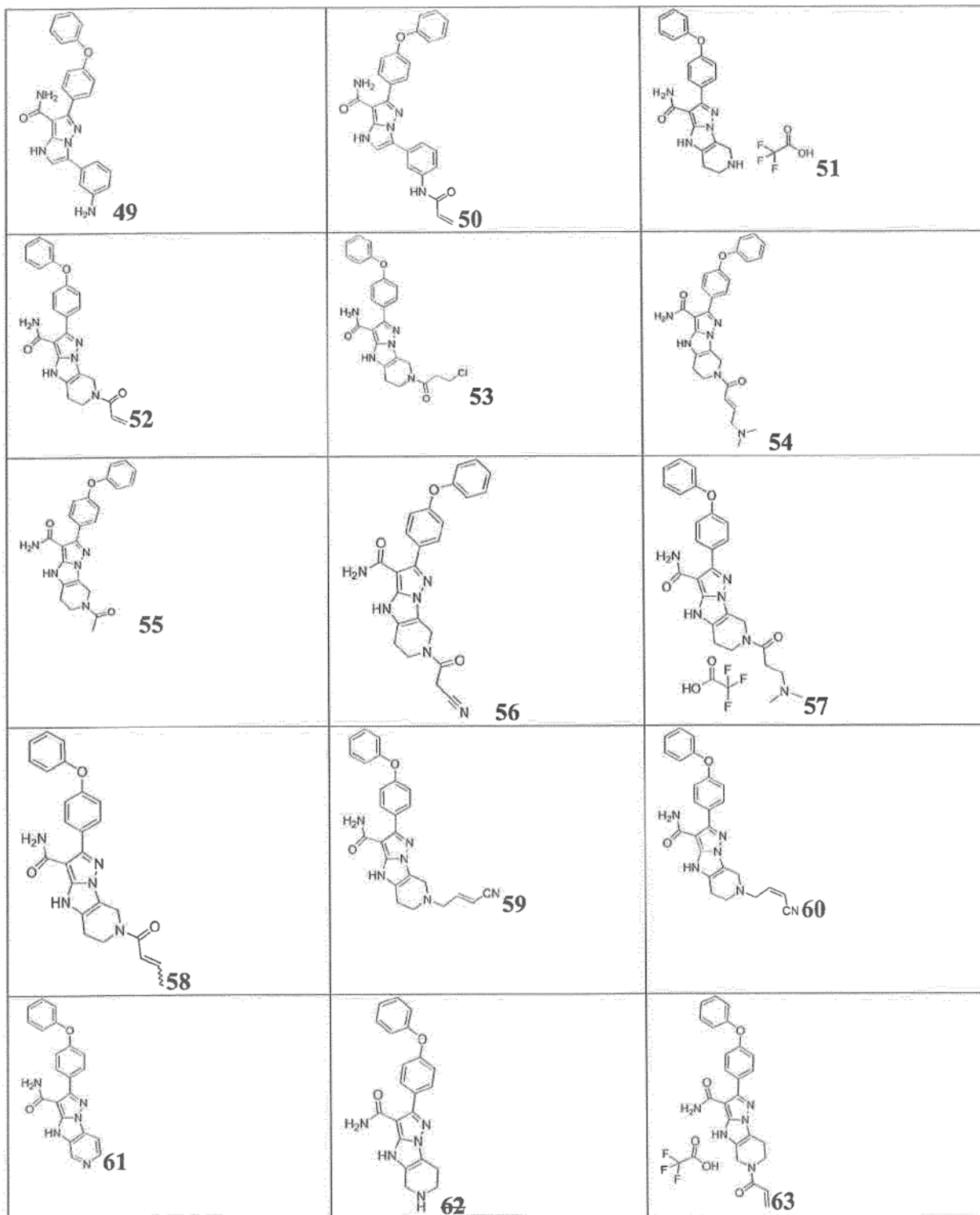
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en los estereoisómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

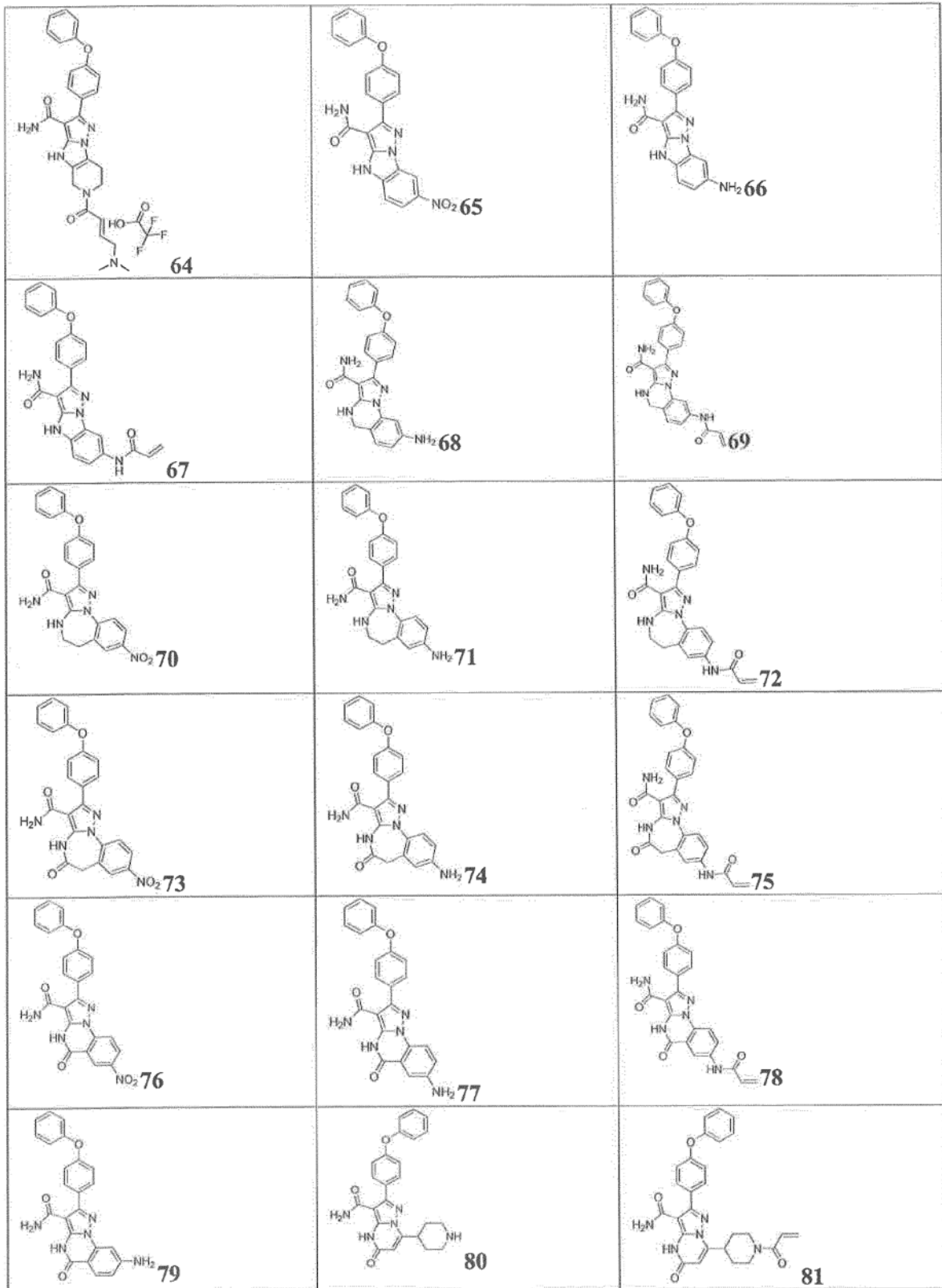


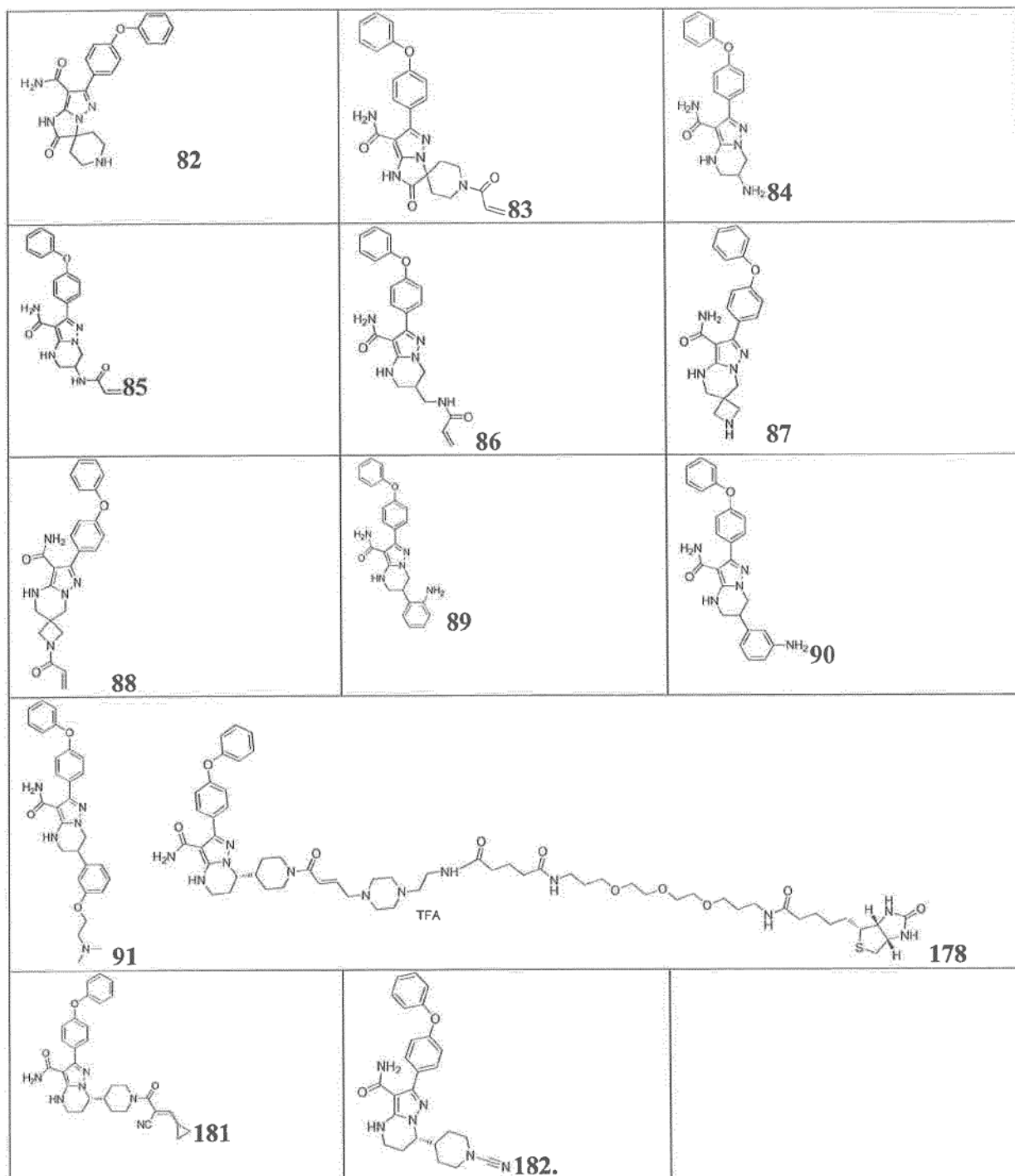




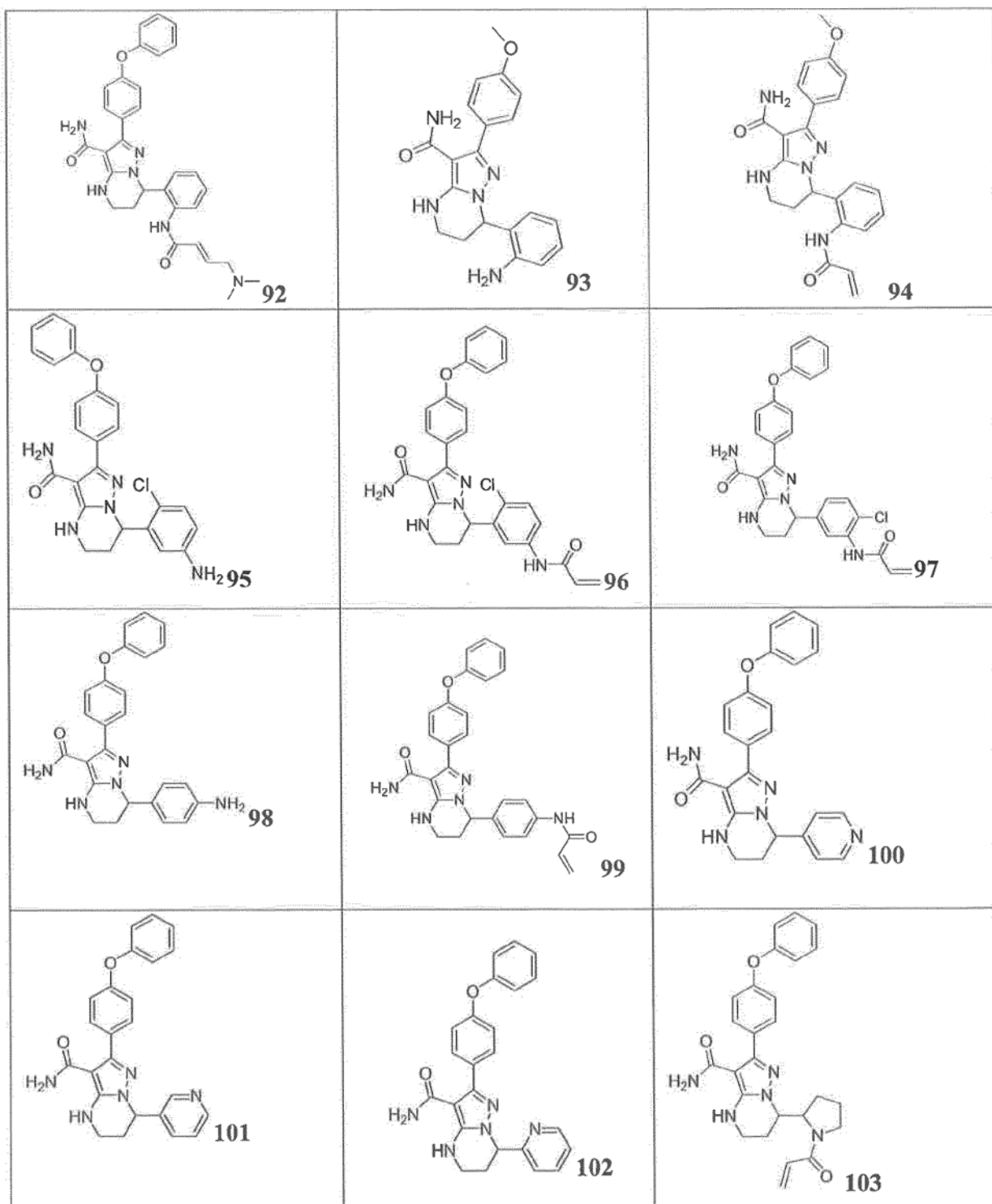


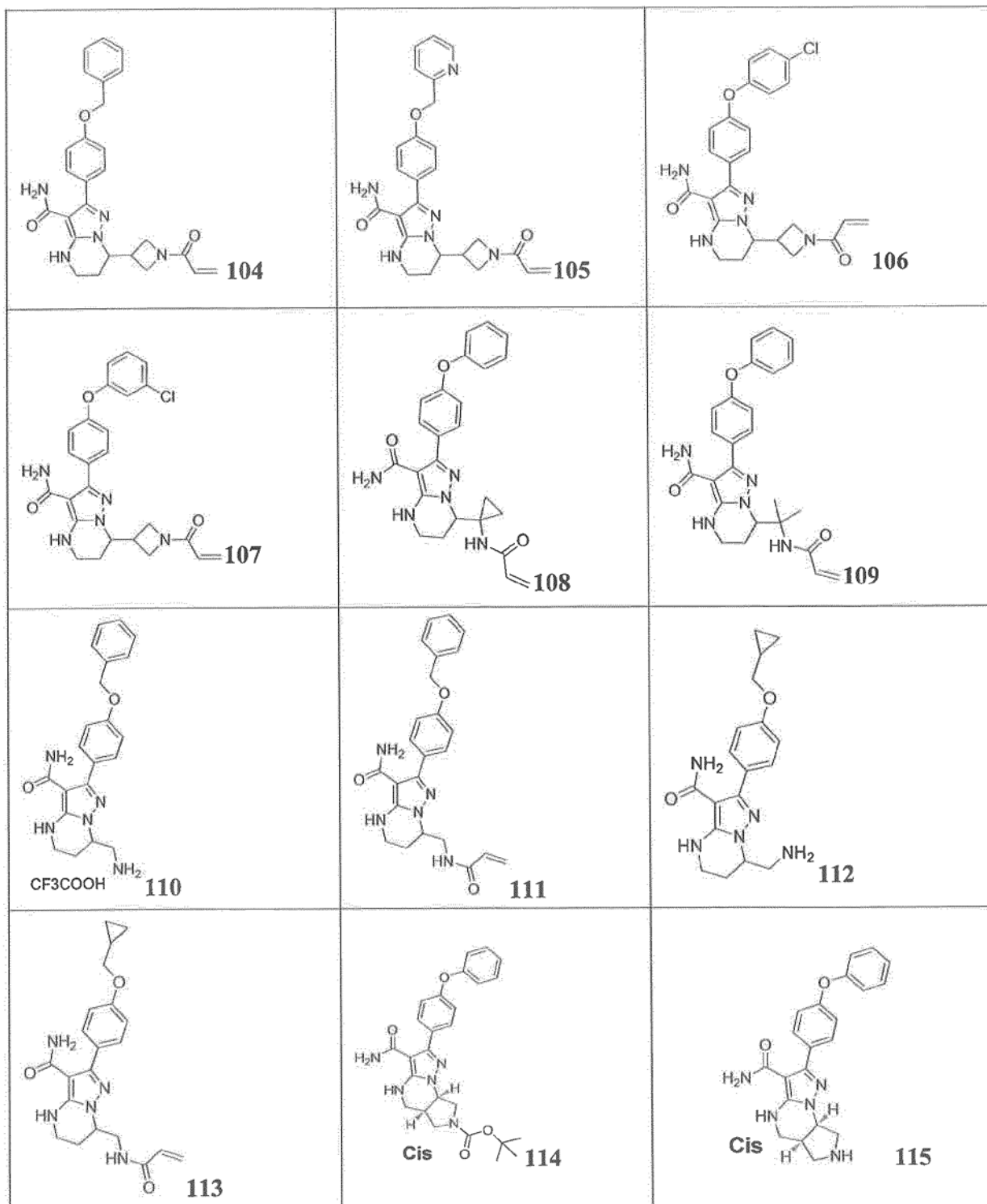


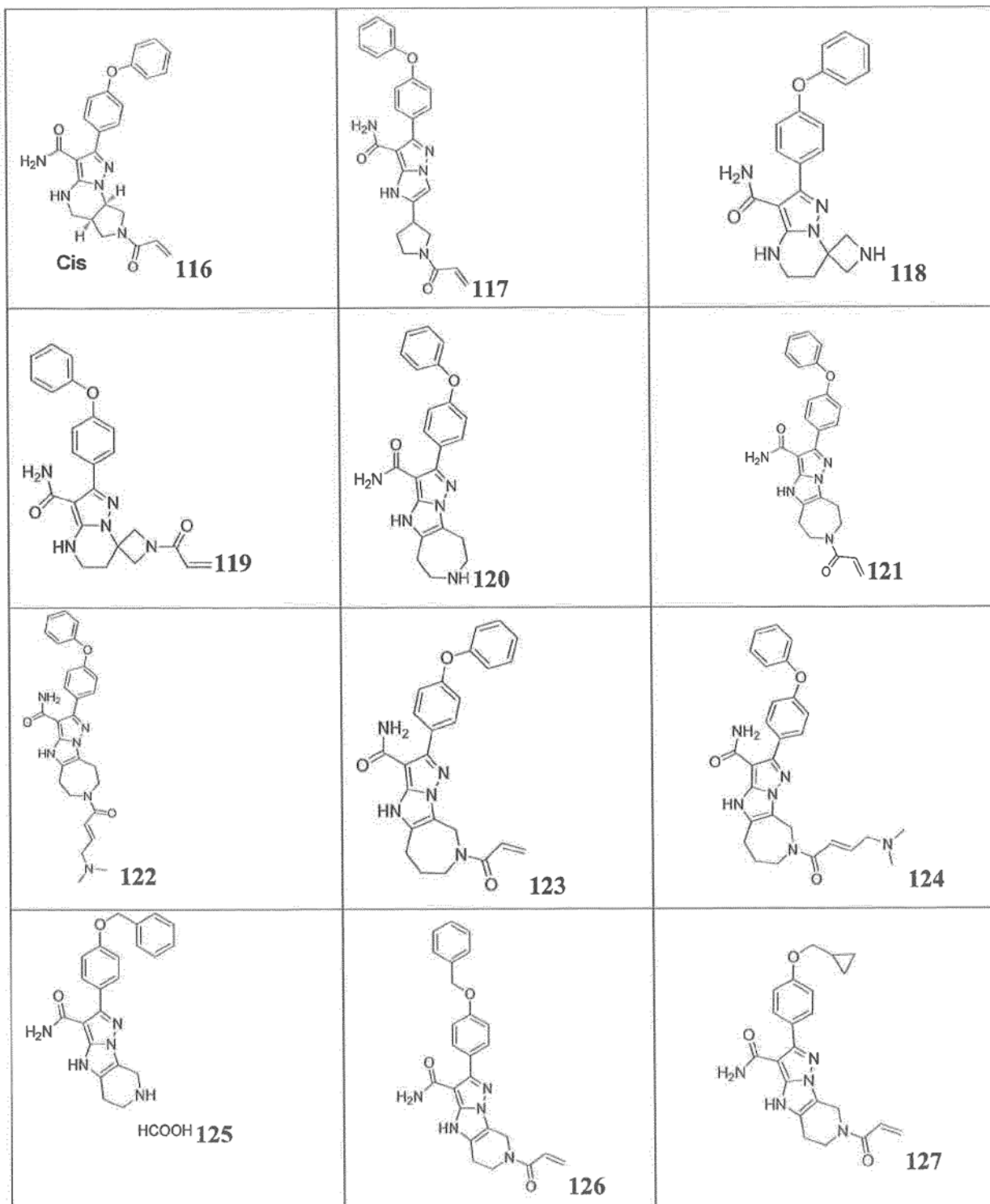


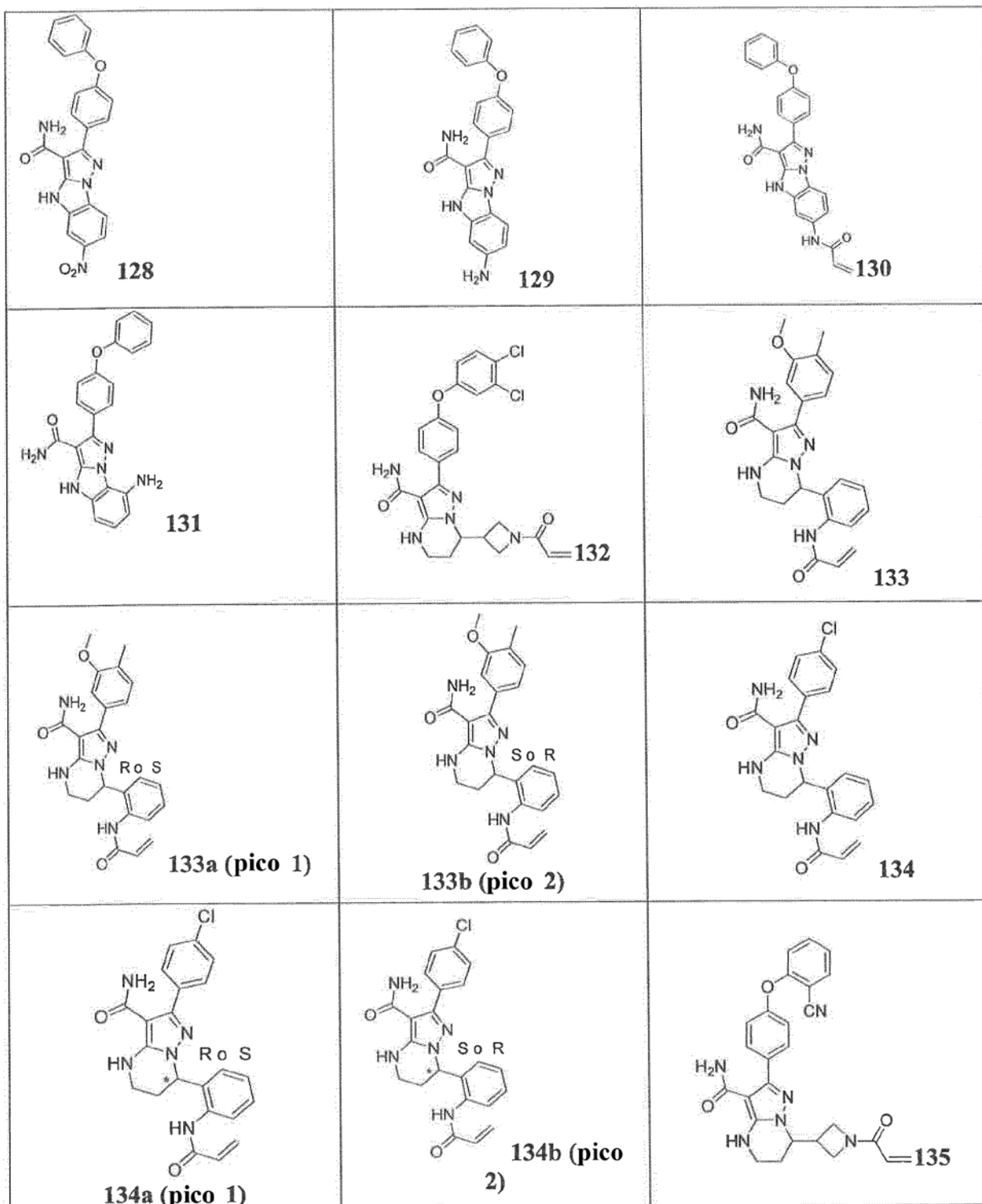


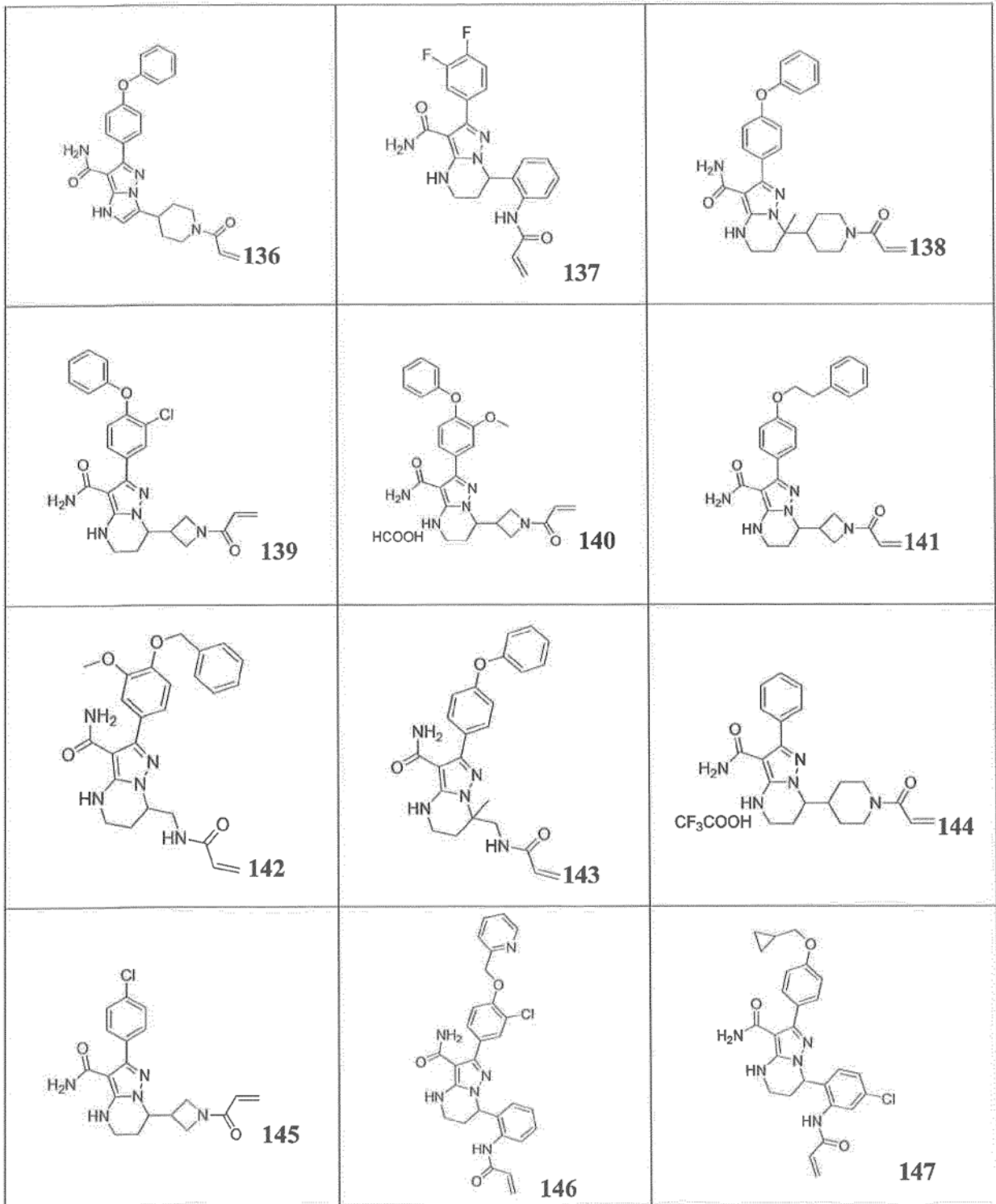
5 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo consistente en los estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

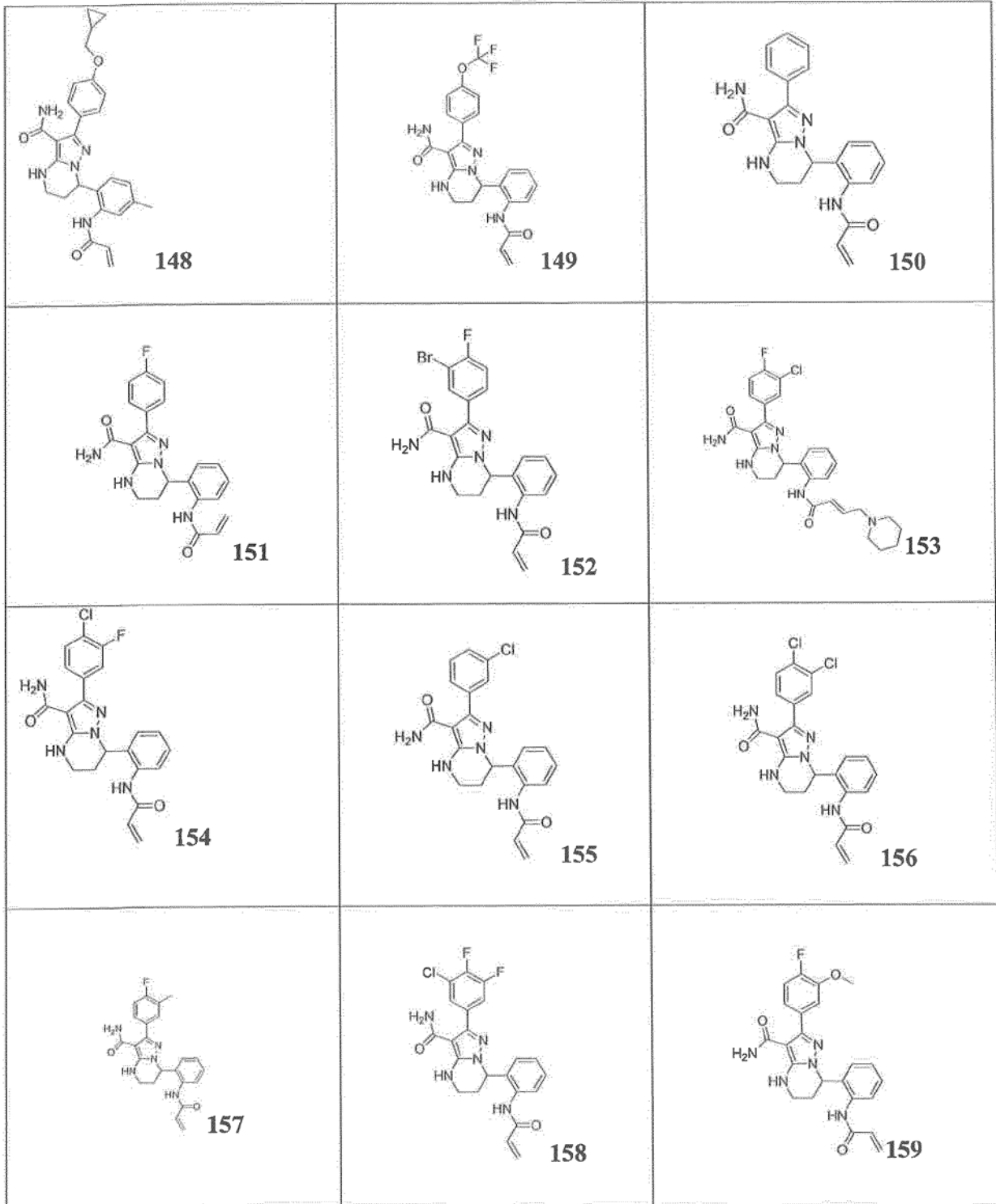


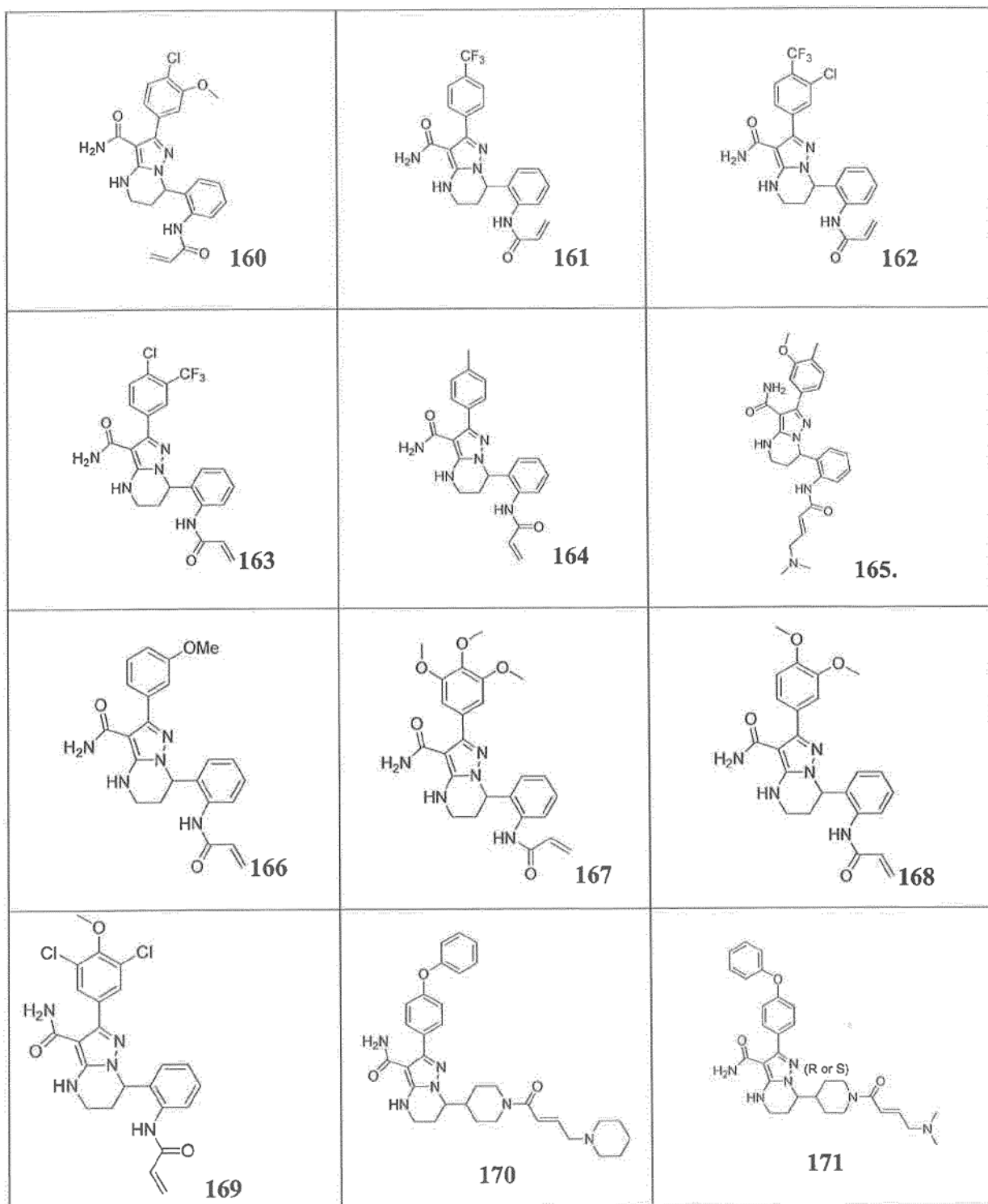


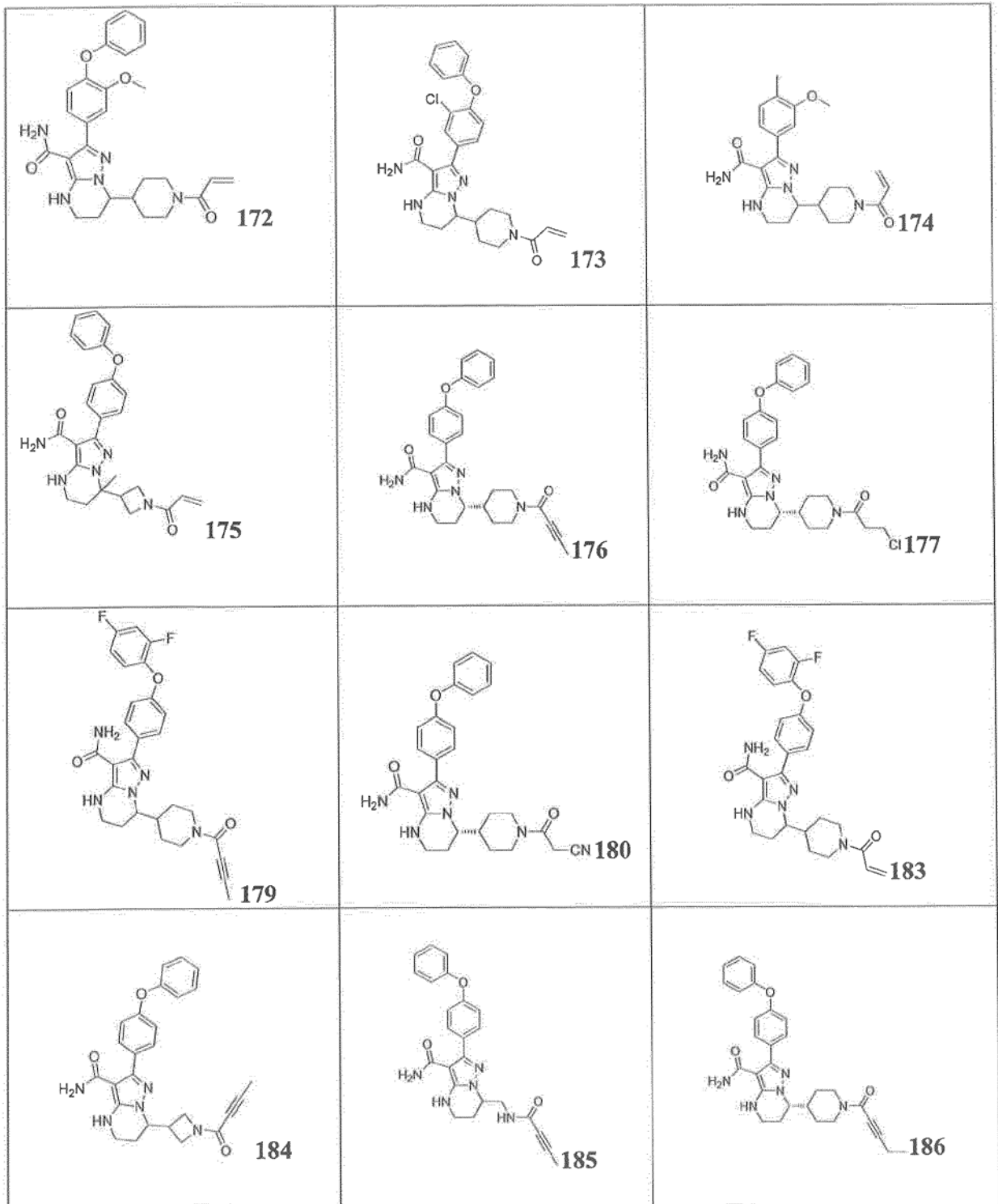


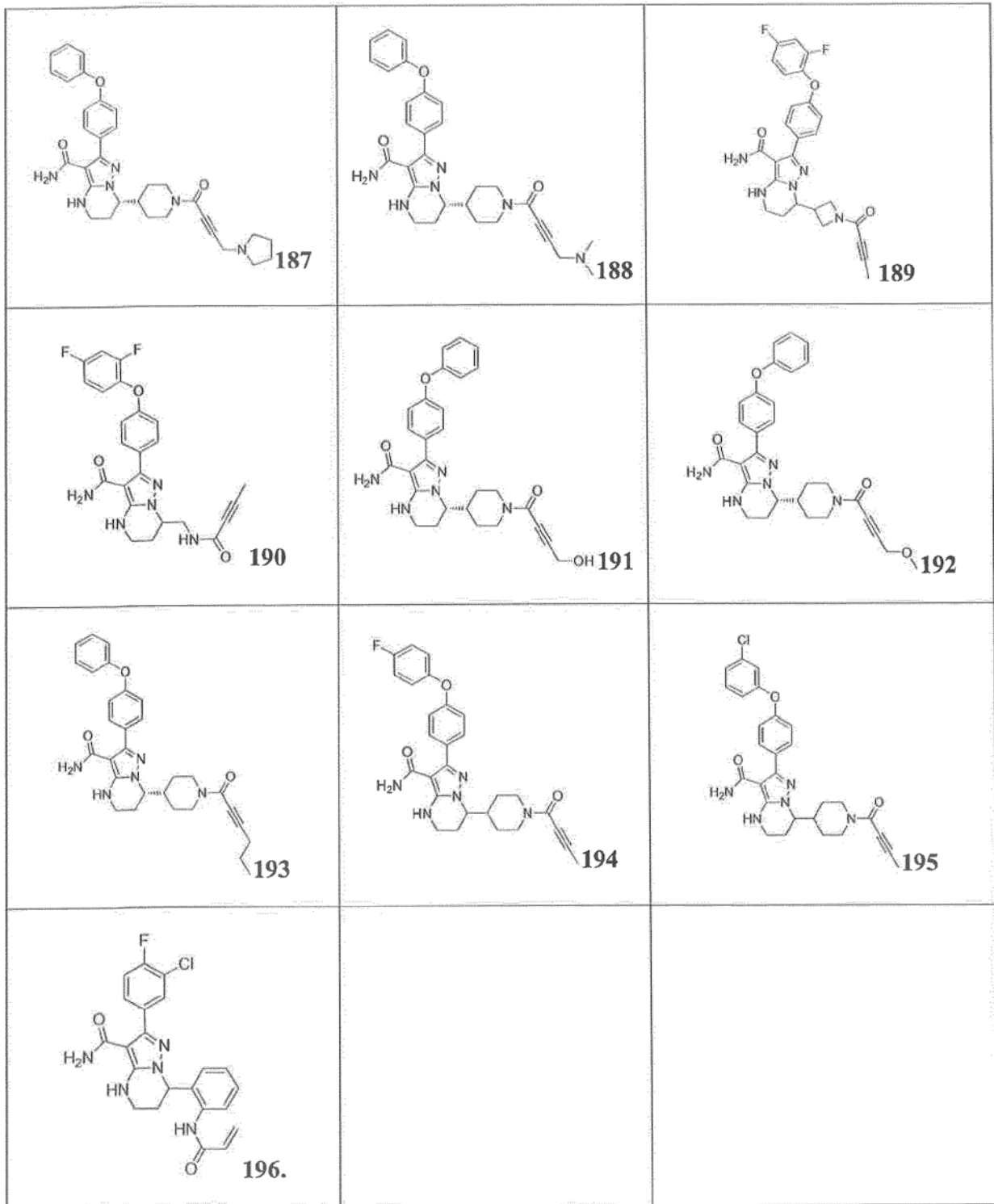




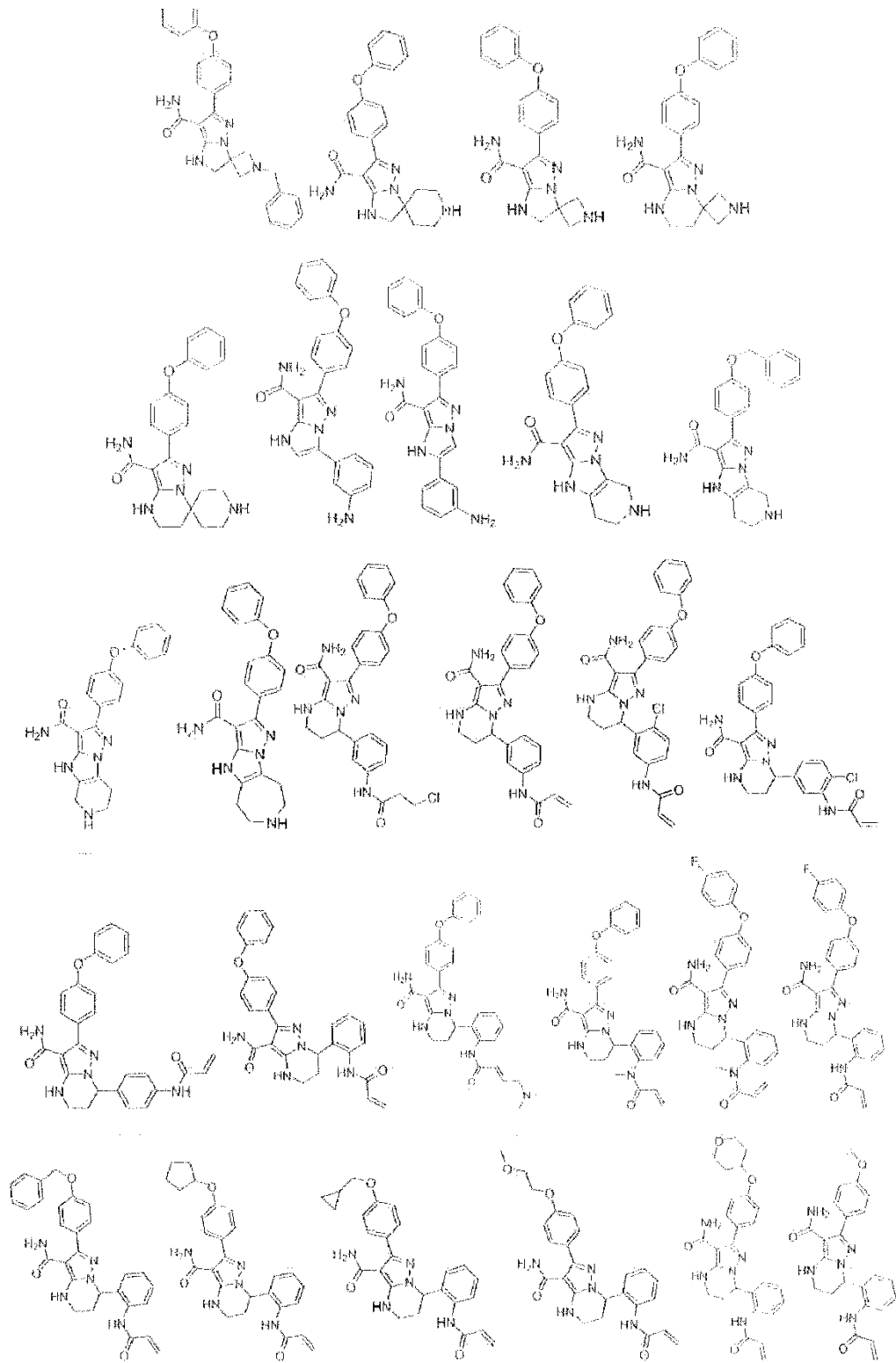


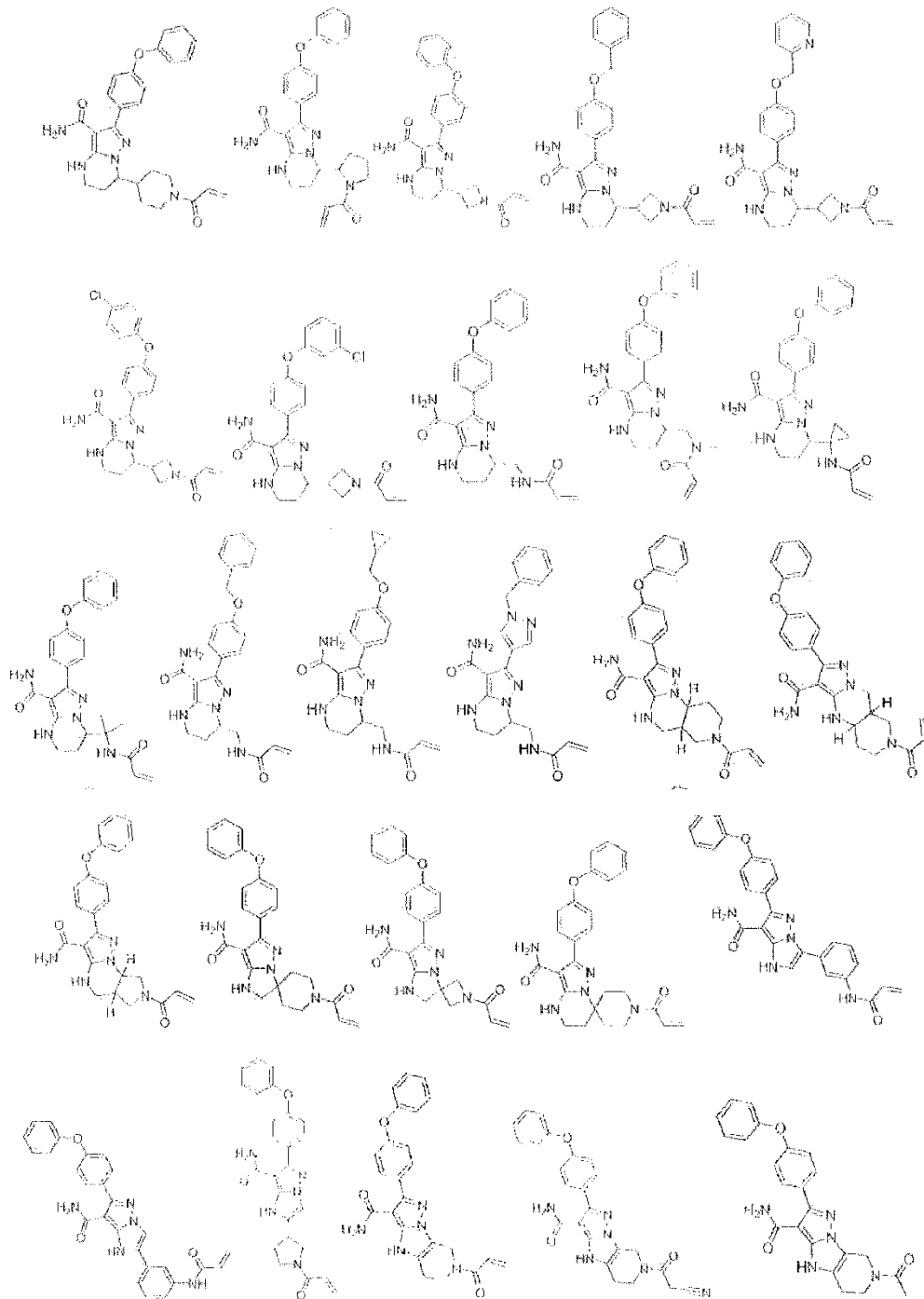


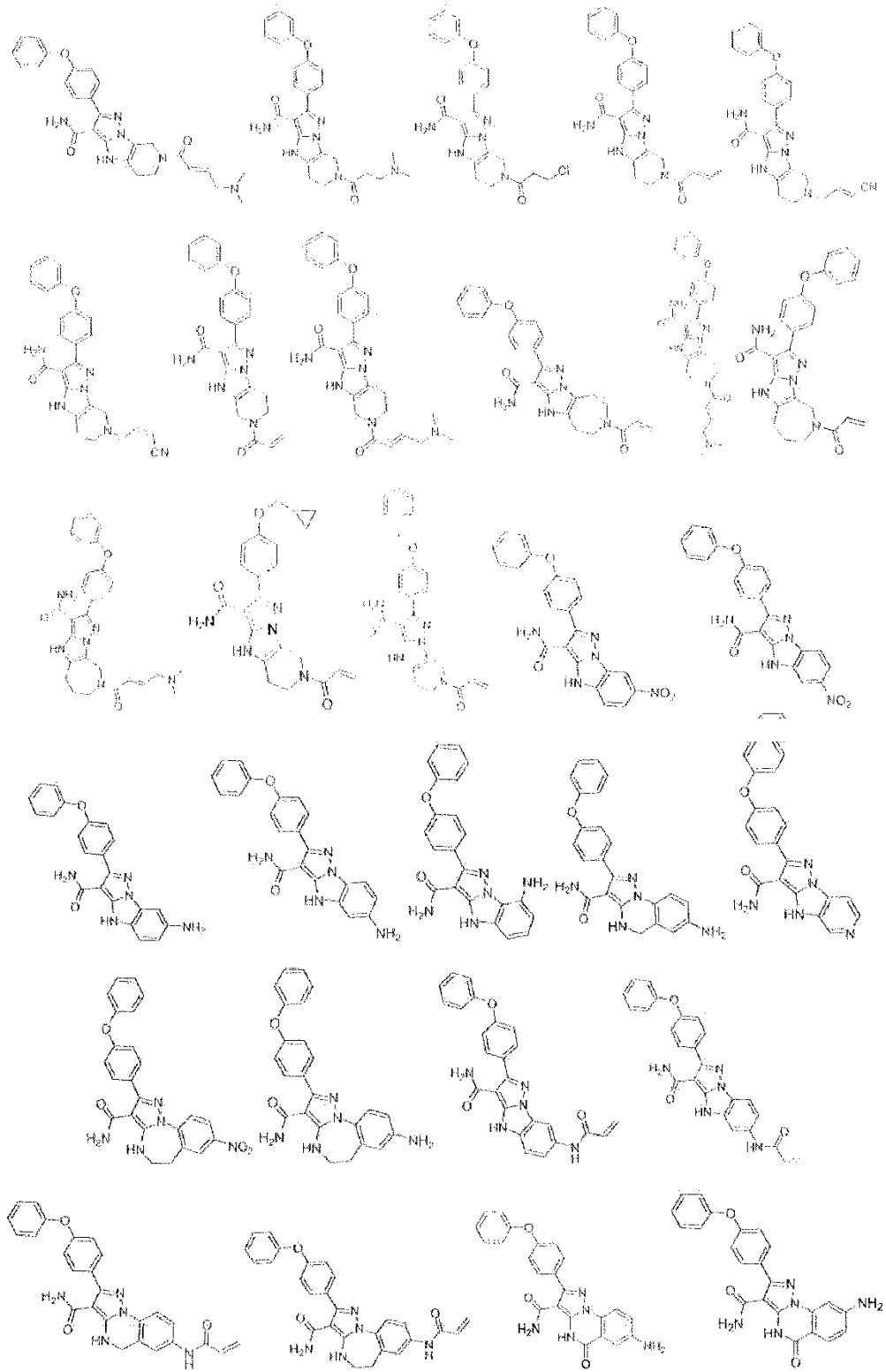


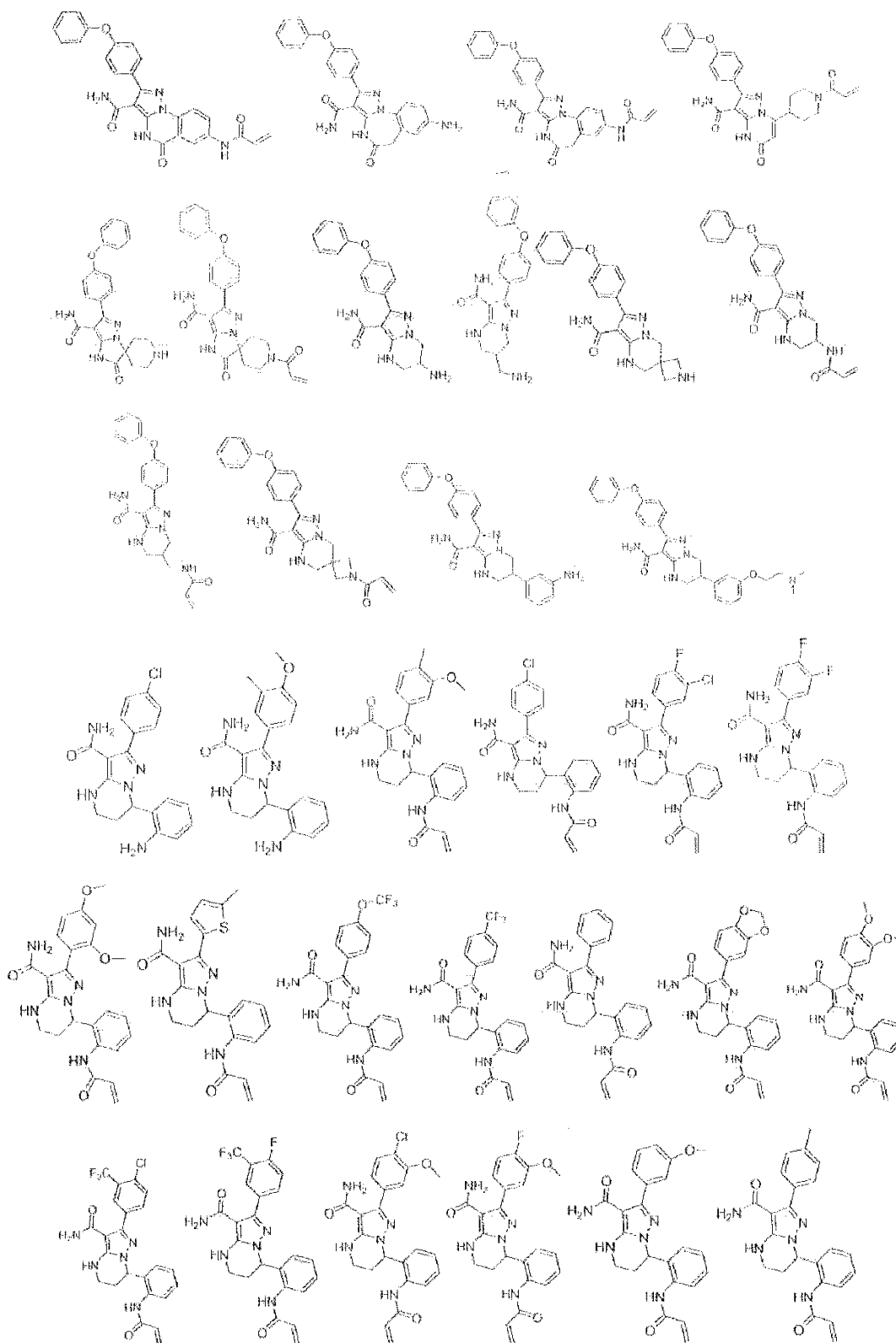


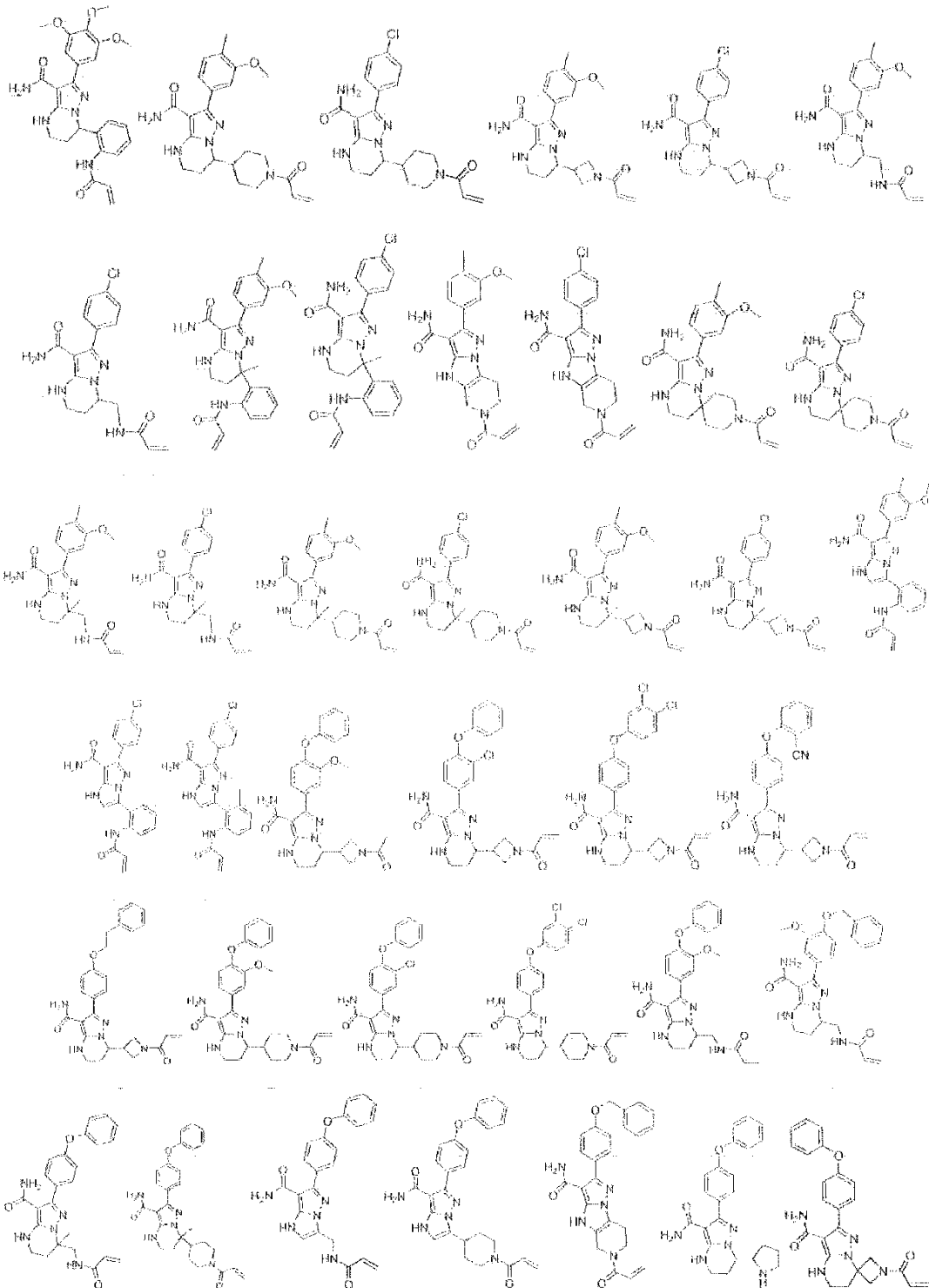
5 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

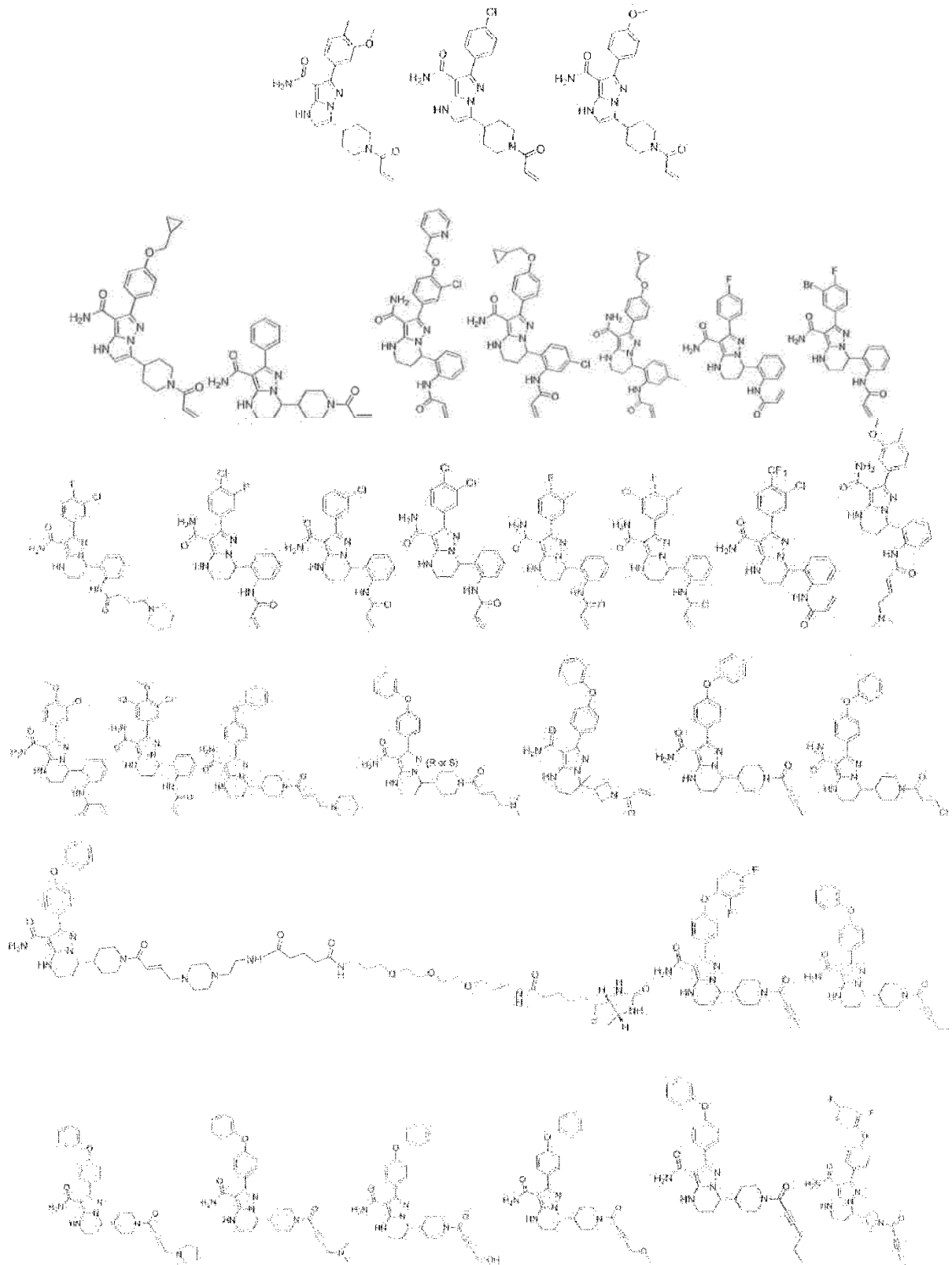


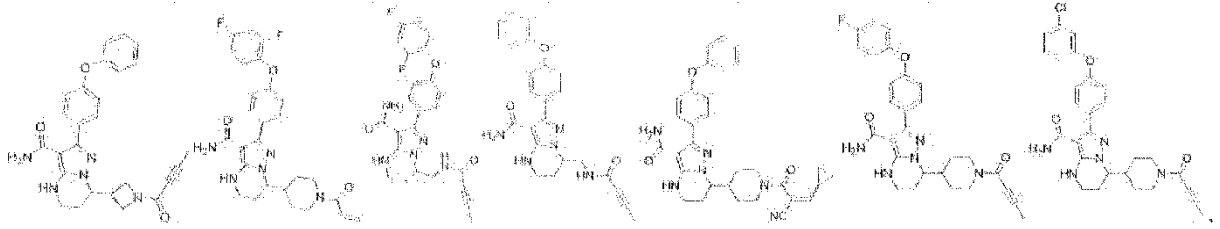












- 5 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que tiene una actividad inhibidora de Btk correspondiente a una CI50 de 10 uM o menor en un ensayo de cinasa Btk.
17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en forma de dosificación unitaria y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 18. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un agente terapéuticamente activo diferente contra una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria o cáncer.
- 15 19. Un compuesto para uso en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad asociada a una actividad de Btk indeseable, donde el procedimiento comprende administrar a una persona necesitada de ello una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, un N-óxido del mismo o un profármaco del mismo, donde la enfermedad es una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o cáncer.
- 20 20. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde la enfermedad es un trastorno proliferativo de linfocitos B seleccionado de entre linfoma linfocítico crónico, linfoma no de Hodgkin, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de células del manto, linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica.