

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 899**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**C07D 453/02** (2006.01)  
**C07D 471/22** (2006.01)  
**C07D 498/22** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2010 PCT/US2010/041538**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11006074**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2010 E 10732606 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2451812**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de la Trk cinasa**

30 Prioridad:

**09.07.2009 US 224196 P**  
**20.05.2010 US 346767 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.02.2018**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)**  
**3200 Walnut Street**  
**Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, SHELLEY;**  
**ANDREWS, STEVEN S.;**  
**CONDROSKI, KEVIN RONALD;**  
**HAAS, JULIA;**  
**HUANG, LILY;**  
**JIANG, YUTONG;**  
**KERCHER, TIMOTHY y**  
**SEO, JEONGBEOB**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 655 899 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 de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de la Trk cinasa

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para preparar los compuestos y a dichos compuestos para su uso en terapia. Más en particular, se refiere a ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos que presentan inhibición de la proteína tirosina cinasa de la familia Trk, y que son útiles en el tratamiento del dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.
- 10 Los regímenes de tratamiento actuales para afecciones dolorosas utilizan varias clases de compuestos. Los opioides (tal como la morfina) tienen varios inconvenientes, incluyendo efectos eméticos, de estreñimiento y respiratorios negativos, así como la posibilidad de adicciones. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también tienen inconvenientes, incluyendo la insuficiente eficacia en el tratamiento del dolor intenso. Además, los inhibidores de COX-1 pueden producir úlceras de la mucosa. Por consiguiente, existe aún la necesidad de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente del dolor crónico.
- 15 Las Trk son las tirosina cinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas están (i) factor de crecimiento de nervios (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB, y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las neuronas (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).
- 20 Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta de Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos preclínicos de dolor de animales. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA, tal como RN-624, son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62,327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) y modelos animales de dolor neuropático (Ramer, M. S. y Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. et al. (1999); *Pain* 79, 265-274 Herzberg, U. et al. (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120). Además, la bibliografía reciente indica que después de la inflamación, los niveles de BDNF y la señalización de TrkB aumenta en el ganglio de la raíz dorsal (Cho, L. et al. *Brain Research* 1997, 749, 358) y varios estudios han mostrado que anticuerpos que reducen la señalización a través de la ruta de BDNF/TrkB inhiben la hipersensibilización neuronal y el dolor asociado (Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).
- 25 También se ha mostrado que el NGF secretado por células tumorales y tumor que invade macrófagos estimula directamente la TrkA situada en fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos de tumores tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de la morfina. Además, se ha implicado a la activación de la ruta de BDNF/TrkB en numerosos estudios como un modulador de diversos tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio (Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95), dolor neuropático (Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) y dolor quirúrgico (Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11). Puesto que las TrkA y TrkB cinasas pueden servir como mediador de respuestas biológicas impulsadas por NGF, inhibidores de TrkA y/u otras Trk cinasas pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.
- 30 La bibliografía reciente también ha mostrado que la sobreexpresión, activación, ampliación y/o mutación de Trk cinasas están asociadas con muchos tipos de cáncer, incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259) y cáncer colorrectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis del tumor (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).
- 35 Además, se ha mostrado que la inhibición de ruta de neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias con anticuerpos anti-NGF o con inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C. Por ejemplo, la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk se ha implicado en modelos preclínicos de enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), enfermedad inflamatoria del intestinos incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000), 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

atópica (Dou, Y.-C.; et. al. Archives of Dermatological Research (2006), 298(1), 31-37), eccema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P., et al., J. Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

La ruta de neurotrofina/Trk, particularmente de BDNF/TrkB, también se ha implicado en la etiología de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K., Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414).

También se piensa que el receptor TrkA es crítico para el proceso de la enfermedad en la infección de la infección parasitaria de Trypanosoma cruzi (enfermedad de Chagas) en huéspedes humanos (de Melo-Jorge, M. et al. Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261).

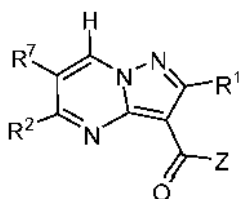
Los inhibidores de Trk también pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad relacionada con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, que se producen en hasta el 70 por ciento de los pacientes con cáncer de mama o próstata avanzado y en aproximadamente del 15 al 30 por ciento de los pacientes con carcinoma de pulmón, de colon, de estómago, de vejiga, de útero, del recto, de tiroides o de riñón. Las metástasis osteolíticas pueden causar dolor intenso, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer. Por lo tanto, los agentes que pueden inducir apoptosis de osteoblastos en proliferación serían altamente ventajosos. La expresión de los receptores TrkA y TrkC se ha observado en el área de formación de hueso en modelos de fractura ósea en ratones (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). Además, la localización de NGF se observó en casi todas las células formadoras de hueso (K. Asaumi, et al.). Recientemente, se demostró que un inhibidor pan-Trk inhibe la señalización de tirosina activada por neurotrofinas que se unen a los tres receptores Trk en los osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Estos datos apoyan la justificación para el uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea, tales como metástasis óseas en pacientes con cáncer.

Se conocen varias clases de inhibidores de moléculas pequeñas de Trk cinasas que se afirma que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3), 305-319).

Se conocen compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2004/089415 desvela ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida que tienen un grupo fenilo, tienilo o furilo en la posición 5 que se dice que son inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 útiles en terapias de combinación.

La publicación de solicitud de patente europea N.º EP 1948633A2 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida sustituidos con 5-fenil-7-hidroxi como moduladores de caseína cinasa II para tratar el cáncer. El documento WO2014/087707 también describe pirazolopirimidinas como inhibidores de cinasa.

La publicación PCT WO 2010/051549 describe compuestos de pirazolopirimidina que tienen la estructura general:



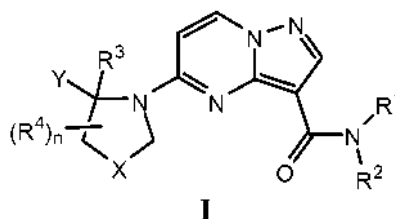
que se dice que son inhibidores de Jak cinasas.

Se ha descubierto ahora que ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que portan un grupo heterocíclico sustituido con arilo o sustituido con heteroarilo en la posición 5 y un grupo que tiene la fórmula C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en la posición 3, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se define en el presente documento, son inhibidores de Trk cinasas, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB y/o TrkC, y son útiles para tratar trastornos y enfermedades tales como cáncer y dolor, incluyendo dolor crónico y agudo. Ciertos compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fractura ósea. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

Además, los compuestos de la invención han demostrado ser selectivos para la familia de cinasas Trk respecto a cinasas estrechamente relacionadas. En particular, los compuestos de la invención son más selectivos para inhibir la actividad de TrkA cinasa que para inhibir la actividad de uno o más miembros de la familia de Jak cinasa (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2). Se ha postulado o demostrado que la inhibición de la familia Jak de cinasas da como resultado varios efectos secundarios no deseados incluyendo agotamiento de células CD8 T y NK (que puede dar como resultado la pérdida de vigilancia del tumor y aumento de infecciones), colesterol elevado, neutropenia,

trombocitopenia, disminución de reticulocitos (dando como resultado anemia) y supresión de médula ósea (Igaz P. et al., *Inflamm. Res.*, 2001, 50:435-441; O'Shea J.J., *Immunity*, 1997, 7:1-11; Ihle J.N. et al., *Canc. J. Sci. Am.*, 1998, 4 supl 1 S84-91; Gupta P. et al., *J. Clin. Pharm.* 2009; Kremer J.M. et al., *Arth. & Rheum.*, 2009, 60:1895-1905 y van Gulp E., et al., *Am. J. Transpl.*, 2008, 8:1711-18). Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser más adecuados como tratamientos terapéuticos debido a su capacidad de inhibir la familia Trk de cinasas con preferencia respecto a cinasas estrechamente relacionadas tales como la familia Jak de cinasas, y por lo tanto pueden evitar efectos secundarios no deseados en un mamífero que está siendo tratado con un compuesto de la invención.

Por consiguiente, una realización de esta invención proporciona un compuesto de la Fórmula general I:



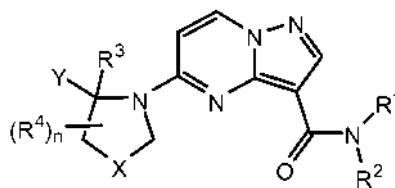
o una sal del mismo, en donde:

- 15  $R^1$  es H o (alquilo C1-6);  
 $R^2$  es H, alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -difluoroalquilo (C1-6), -trifluoroalquilo (C1-6), -cloroalquilo (C1-6), -clorofluoroalquilo (C2-6), -difluorocloroalquilo (C2-6), -clorohidroalquilo (C2-6), -hidroalquilo (C1-6), -dihidroalquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHC(=O)(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, -O(alquilo C1-6) que está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (C1-4), -O(cicloalquilo C3-6), Cyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)(cicloalquilo C3-6), -(alquilo C1-6)(alcoxi C1-4), -(hidroalquilo C1-6)(alcoxi C1-4), un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado, opcionalmente sustituido con hidroalquilo (C1-6), o un anillo heterocíclico de 7-8 miembros puenteado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;
- 20 o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-6), OH, CO<sub>2</sub>H, (alquilo C1-3)CO<sub>2</sub>H, -O(alquilo C1-6) e hidroalquilo (C1-6);  
 hetCyc<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con oxo, OH, halógeno o alquilo (C1-6);  
 hetCyc<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico enlazado a carbono de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C1-3) o halógeno;
- 25 hetAr<sup>1</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);  
 hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), halógeno y OH;
- 30 Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>;  
 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroalquilo C3-6), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4), alquilo (C1-4) y NH<sub>2</sub>, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo (C1-4);
- 35 hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-6);  
 X es nulo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;  
 $R^d$  es H o -(alquilo C1-4);  
 $R^3$  es H o -(alquilo C1-4);  
 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y  
 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En una realización de Fórmula I, X se selecciona entre cualquiera de los valores descritos anteriormente, diferente de nulo.

En una realización de Fórmula I, X es CH<sub>2</sub>.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula general Ia:



Ia

5

o una sal del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> es H o (alquilo C1-6);

10 R<sup>2</sup> es H, alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6), -dihidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, -O(alquilo C1-6), -O(cicloalquilo C3-6), Cyc<sup>1</sup>, o un anillo cicloalquilo de 7 miembros puentado,

o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-6), OH, CO<sub>2</sub>H y (alquilo C1-3)CO<sub>2</sub>H;

15 hetCyc<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con oxo;

hetCyc<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico enlazado a carbono de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>(alquilo C1-3);

20 hetAr<sup>1</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);

hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4);

25 Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH;

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

30 entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4);

hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O;

X es nulo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;

35 R<sup>d</sup> es H o -(alquilo C1-4);

R<sup>3</sup> es H o -(alquilo C1-4);

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

40 En una realización de Fórmula Ia, X se selecciona entre cualquiera de los valores descritos anteriormente, diferente de nulo.

En una realización de Fórmula Ia, X es CH<sub>2</sub>.

45 En determinadas realizaciones de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de Fórmula I, R<sup>1</sup> es -alquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Un ejemplo particular es metilo.

50 En determinadas realizaciones de Fórmula I, R<sup>2</sup> es H o -alquilo (C1-6).

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> son ambos hidrógeno. En una realización, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es -(alquilo C1-6).

55 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona entre -(alquilo C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -difluoroalquilo (C1-6), -trifluoroalquilo (C1-6), -cloroalquilo (C1-6), -clorofluoroalquilo (C2-6), -clorohidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3).

- 5 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -alquilo (C1-6). En determinadas realizaciones  $R^2$  se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo. Los ejemplos particulares Incluyen metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo. En una realización,  $R^2$  es -alquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -alquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 10 En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre -fluoroalquilo (C1-6), -difluoroalquilo (C1-6), -trifluoroalquilo (C1-6), -cloroalquilo (C1-6), -clorofluoroalquilo (C2-6), -clorohidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3).
- 15 En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre -fluoroalquilo (C1-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3).
- En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -fluoroalquilo (C1-6). Un ejemplo particular es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. En una realización,  $R^2$  es -fluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -fluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 20 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -difluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen -CHF<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>. En una realización,  $R^2$  es -difluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -difluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 25 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -trifluoroalquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>. En una realización,  $R^2$  es -trifluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -trifluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -cloroalquilo (C1-6). Un ejemplo incluye CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl. En una realización,  $R^2$  es -cloroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -cloroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 30 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -clorofluoroalquilo (C1-6). Un ejemplo incluye CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>Cl. En una realización,  $R^2$  es -clorofluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -clorofluoroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 35 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -difluorocloroalquilo (C1-6). Un ejemplo incluye -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl. En una realización,  $R^2$  es difluorocloroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es H. En una realización,  $R^2$  es -difluorocloroalquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 40 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -clorohidroxialquilo (C2-6). Un ejemplo incluye -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>Cl. En una realización,  $R^2$  es -clorohidroxialquilo (C2-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -clorohidroxialquilo (C2-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>Cl, y -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.
- 45 En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -hidroxialquilo (C1-6) o -dihidroxialquilo (C2-6).
- 50 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -hidroxialquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH y -CH(CH<sub>2</sub>OH)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Un ejemplo particular es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. En una realización,  $R^2$  es -hidroxialquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -hidroxialquilo (C1-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 55 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -dihidroxialquilo (C2-6). Los ejemplos incluyen -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> y -CH(CH<sub>2</sub>OH)(CHOHCH<sub>3</sub>). Los ejemplos particulares incluyen -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH y -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>. En una realización,  $R^2$  es -dihidroxialquilo (C2-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -dihidroxialquilo (C2-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 60 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)CN. Los ejemplos particulares incluyen -CH<sub>2</sub>CN y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)CN y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)CN y  $R^1$  es (alquilo C1-6).
- 65 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Un ejemplo particular es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NHSO}_2(\text{alquilo C1-3})$ . Los ejemplos particulares incluyen  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ . En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NHSO}_2(\text{alquilo C1-3})$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NHSO}_2(\text{alquilo C1-3})$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$  y  $-(\text{alquilo C1-6})\text{N}(\text{alquilo C1-4})_2$ .

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}_2$ . Los ejemplos incluyen  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ . Un ejemplo particular es  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ . En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}_2$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}_2$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$ . Los ejemplos incluyen grupos que tienen la fórmula  $-(\text{alquilo C1-4})\text{NHCH}_3$ . Un valor particular es  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ . En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NH}(\text{alquilo C1-4})$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

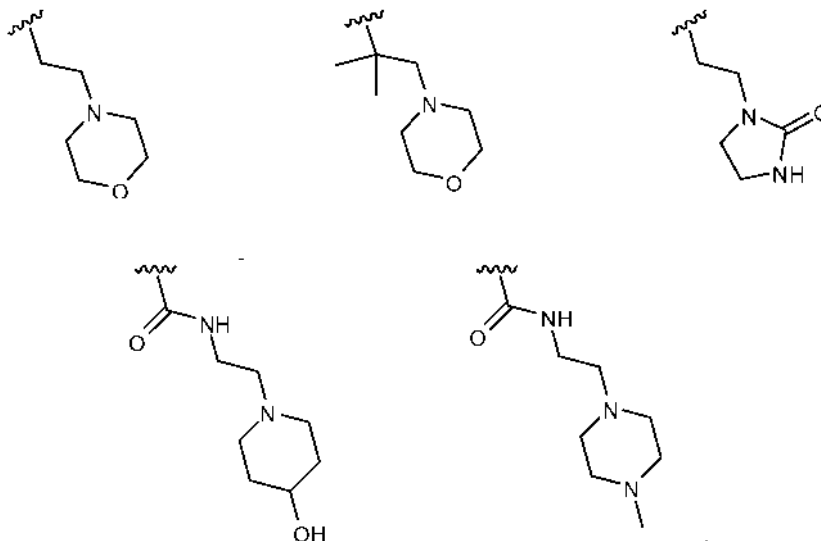
En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{N}(\text{alquilo C1-4})_2$ . Los ejemplos incluyen grupos que tienen la fórmula  $-(\text{alquilo C1-4})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . Un valor particular es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NMe}_2$ . En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{N}(\text{alquilo C1-4})_2$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{N}(\text{alquilo C1-4})_2$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-4})$ . Un ejemplo incluye  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ . En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-4})$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo C1-4})$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

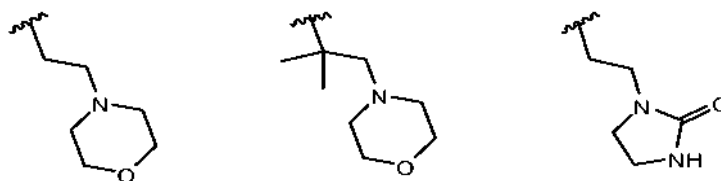
En determinadas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$  y  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetAr}^1$ .

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$ . Los ejemplos de anillos  $\text{hetCyc}^1$  incluyen morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo e imidazolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre oxo, OH, halógeno y alquilo (C1-6). En determinadas realizaciones  $\text{hetCyc}^1$  es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolidin-2-ona opcionalmente sustituidos con OH, halógeno o alquilo (C1-6). Los ejemplos de la parte  $-(\text{alquilo C1-6})$  incluyen metileno, etileno, dimetiletileno, y similares.

Los ejemplos de  $R^2$  cuando está representado por  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$  incluyen las estructuras:



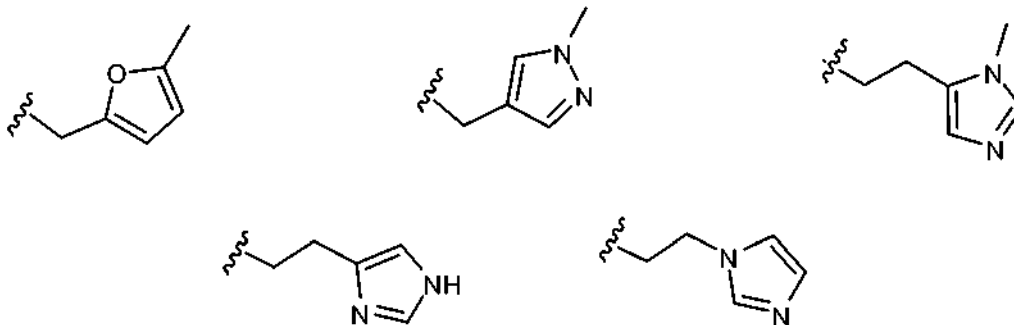
En determinadas realizaciones,  $R^2$  cuando está representado por  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$  incluye las estructuras:



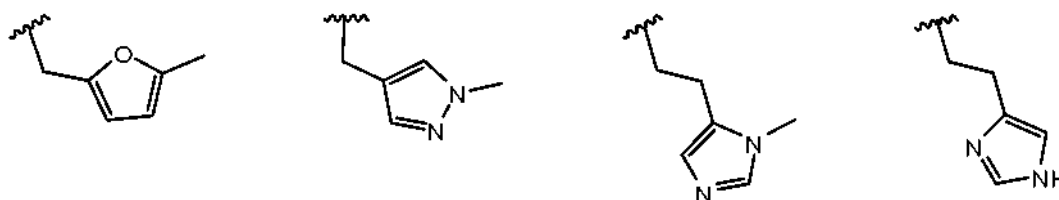
En determinadas realizaciones  $\text{hetCyc}^1$  es morfolinilo o imidazolidin-2-ona.

En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

5 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetAr}^1$ . Los ejemplos de  $\text{hetAr}^1$  incluyen anillos furanilo, pirazolilo e imidazolilo que están opcionalmente sustituidos con  $-(\text{alquilo C1-4})$ , por ejemplo, metilo. Los ejemplos de la parte  $-(\text{alquilo C1-6})$  incluyen metileno, etileno, dimetilmetileno, y similares. Los ejemplos de  $R^2$  cuando está representado por  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetAr}^1$  incluyen las estructuras:



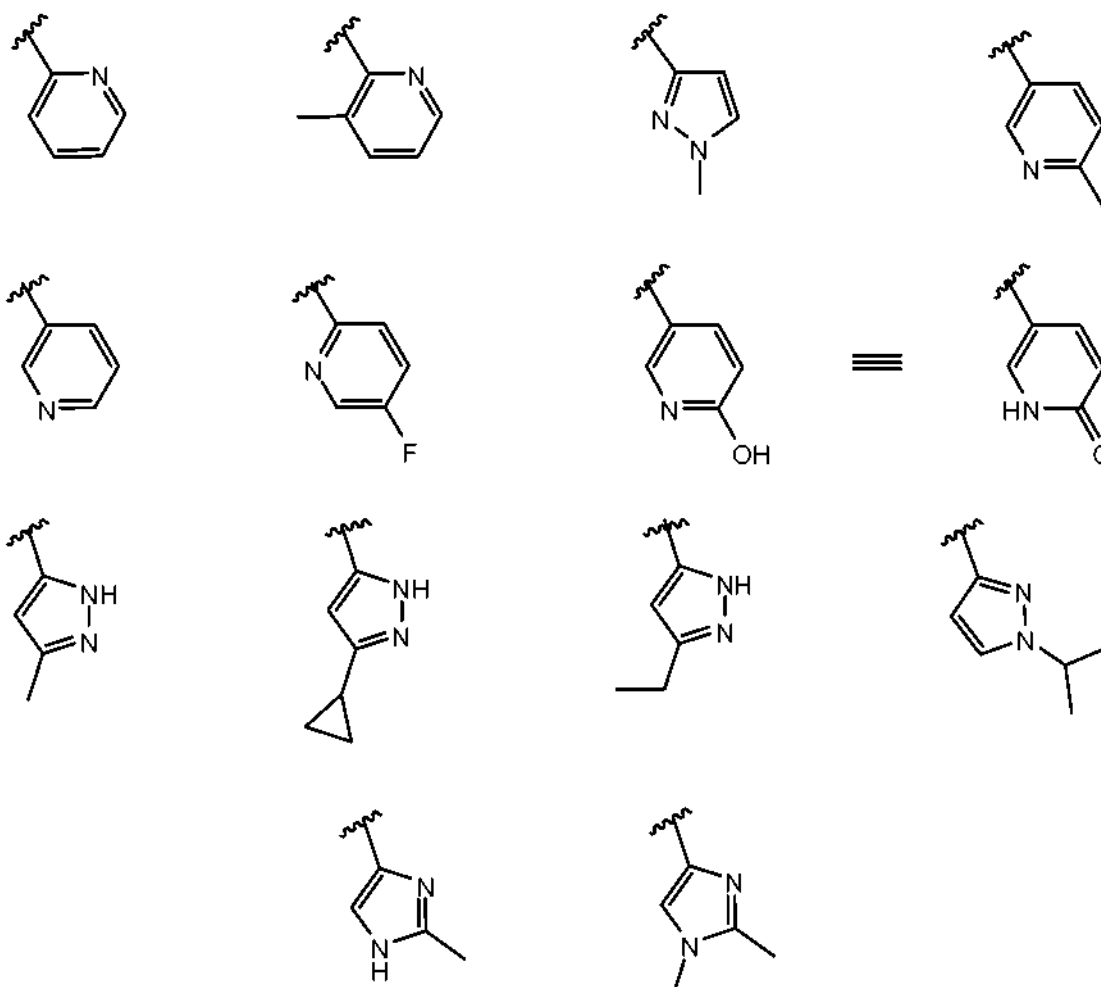
10 Valores particulares de  $R^2$  cuando está representado por  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetAr}^1$  incluyen las estructuras:



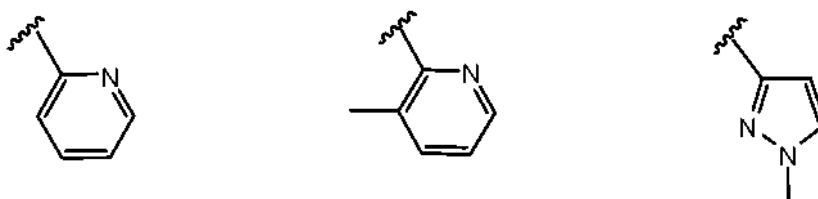
15 En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetAr}^1$  y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetAr}^1$  y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

20 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $\text{hetAr}^2$ . Los ejemplos de  $\text{hetAr}^2$  incluyen anillos piridilo, pirazolilo e imidazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), halógeno y OH. Los ejemplos particulares de sustituyentes de  $\text{hetAr}^2$  incluyen metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, flúor e hidroxilo. Los ejemplos particulares de  $\text{hetAr}^2$  incluyen las estructuras:



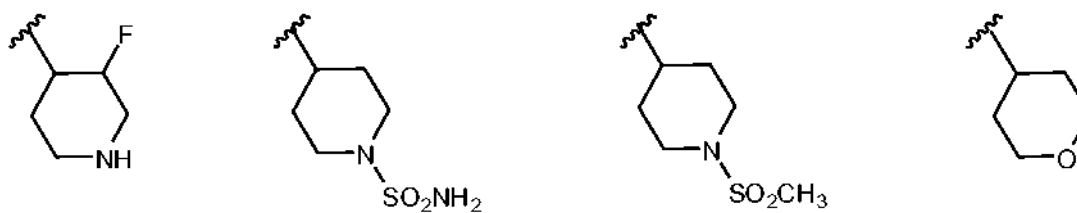


5 En determinadas realizaciones  $\text{hetAr}^2$  es un anillo piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C1-4), por ejemplo uno o más grupos metilo, por ejemplo 1 o 2 grupos metilo. Los ejemplos particulares de  $\text{hetAr}^2$  incluyen las estructuras:



10 En una realización,  $\text{R}^2$  es  $\text{hetAr}^2$  y  $\text{R}^1$  es hidrógeno. En una realización,  $\text{R}^2$  es  $\text{hetAr}^2$  y  $\text{R}^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $\text{R}^2$  es  $\text{hetCyc}^2$ . Los ejemplos de  $\text{hetCyc}^2$  incluyen anillos piperidinilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos con F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  o  $\text{SO}_2(\text{alquilo C1-3})$ . Los ejemplos particulares de  $\text{R}^2$  cuando está representado por  $\text{hetCyc}^2$  incluyen las estructuras:



15 En una realización,  $\text{R}^2$  es  $\text{hetCyc}^2$  y  $\text{R}^1$  es hidrógeno. En una realización,  $\text{R}^2$  es  $\text{hetCyc}^2$  y  $\text{R}^1$  es (alquilo C1-6).

5 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -O(alquilo C1-6) que está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (C1-4). Los ejemplos incluyen -OMe, -OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. En una realización,  $R^2$  es -O(alquilo C1-6) que está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (C1-4), y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -O(alquilo C1-6) que está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (C1-4), y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -O(alquilo C1-6). Los ejemplos particulares incluyen OMe y OEt.

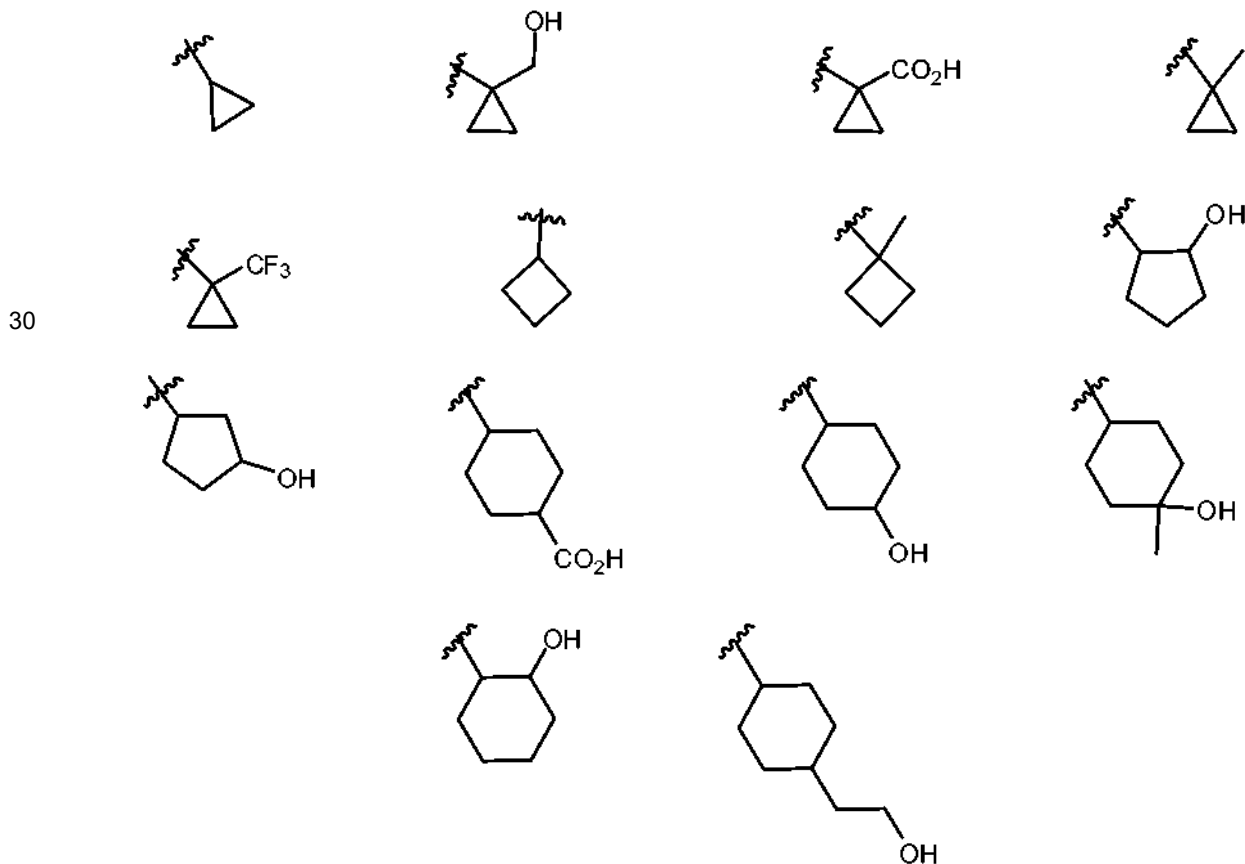
10 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -O(cicloalquilo C3-6). Un ejemplo particular es ciclopropoxi. En una realización,  $R^2$  es -O(cicloalquilo C3-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -O(cicloalquilo C3-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -O(alquilo C1-6) o -O(cicloalquilo C3-6)

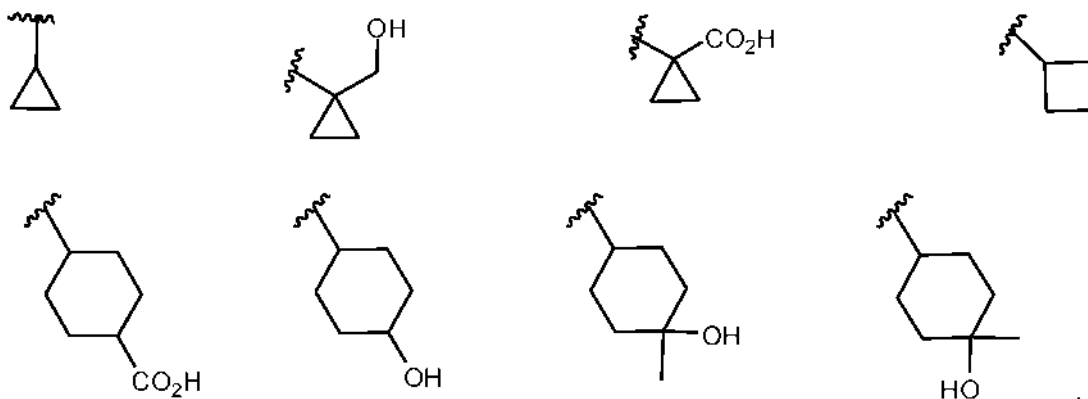
15 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es Cyc<sup>1</sup> o un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado.

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es Cyc<sup>1</sup>, en donde Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>. En una realización, Cyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y CF<sub>3</sub>. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es Cyc<sup>1</sup>, en donde el anillo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH, tales como uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH y -CO<sub>2</sub>H. En una realización, Cyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH y -CO<sub>2</sub>H. En una realización, Cyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

Los ejemplos de  $R^2$  cuando está representado por Cyc<sup>1</sup> incluyen las estructuras:



35 Los ejemplos particulares de  $R^2$  cuando está representado por Cyc<sup>1</sup> incluyen las estructuras:

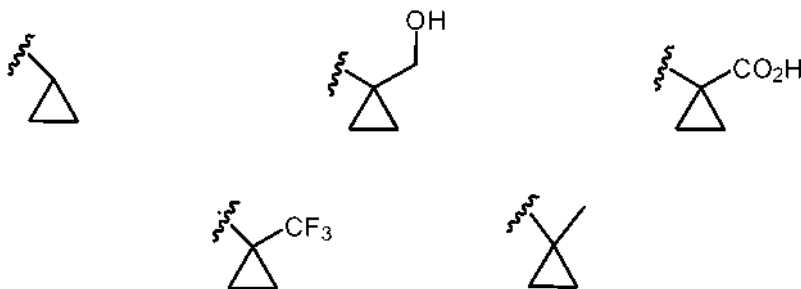


5 En una realización de Fórmula I, Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>.

10 En una realización de Fórmula I, Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH.

En una realización, R<sup>2</sup> es ciclopropilo.

En una realización R<sub>2</sub> se selecciona entre las estructuras:



15 En una realización, R<sup>2</sup> es Cyc<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> es hidrógeno. En una realización, R<sup>2</sup> es Cyc<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> es (alquilo C1-6).

20 En una realización, R<sup>2</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>.

25 En una realización, R<sup>2</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH.

En una realización, R<sup>2</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -CO<sub>2</sub>H y CH<sub>2</sub>OH.

30 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>.

En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -CO<sub>2</sub>H y CH<sub>2</sub>OH.

35 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>. En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y CF<sub>3</sub>.

40 En determinadas realizaciones, R<sup>2</sup> es ciclopentilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>. En

determinadas realizaciones,  $R^2$  es ciclopentilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y CF<sub>3</sub>.

5 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y CF<sub>3</sub>.

10 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)(cicloalquilo C3-6). Los ejemplos de la parte (alquilo C1-6) incluyen metilo, etilo, propilo y butilo. Los ejemplos de la parte cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, la parte cicloalquilo es ciclopropilo. Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:



15 En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)(cicloalquilo C3-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)(cicloalquilo C3-6) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

20 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)(alcoxi C1-4). Los ejemplos incluyen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)(alcoxi C1-4) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -(alquilo C1-6)(alcoxi C1-4) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

25 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es -(hidroxialquilo C1-6)(alcoxi C1-4). Un ejemplo incluye -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En una realización,  $R^2$  es -(hidroxialquilo C1-6)(alcoxi C1-4) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es -(hidroxialquilo C1-6)(alcoxi C1-4) y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

30 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado. En determinadas realizaciones,  $R^2$  es un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado opcionalmente sustituido con hidroxialquilo (C1-6). En determinadas realizaciones,  $R^2$  es un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado opcionalmente sustituido con hidroximetilo. Los ejemplos de  $R^2$  incluyen las estructuras:



35 Un ejemplo particular de  $R^2$  es la estructura:



40 En una realización,  $R^2$  es un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado opcionalmente sustituido con hidroxialquilo (C1-6) y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

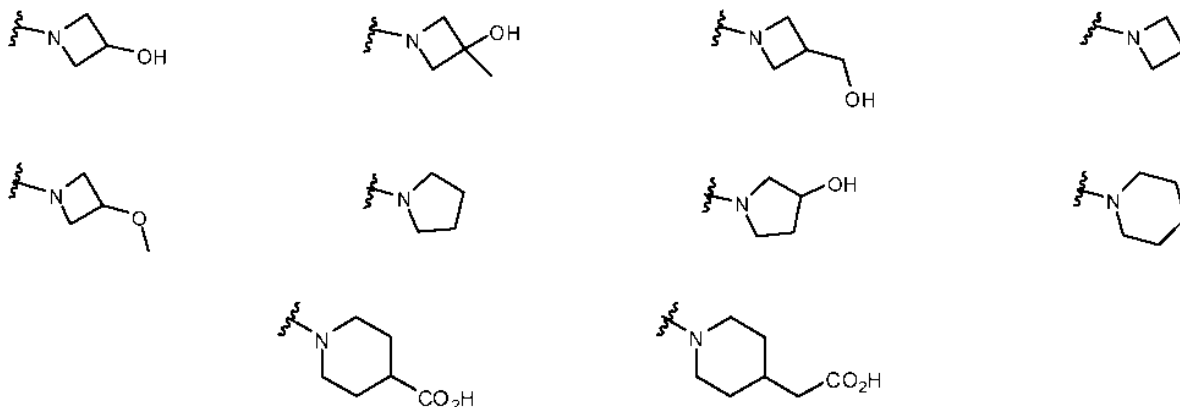
En determinadas realizaciones,  $R^2$  es un anillo heterocíclico de 7-8 miembros puenteado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. Un ejemplo particular es la estructura:



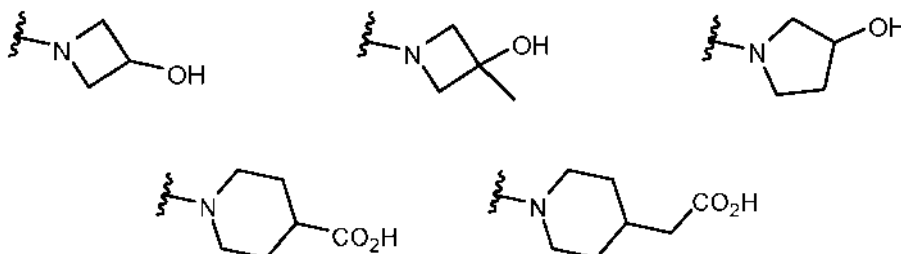
45

En una realización,  $R^2$  es un anillo heterocíclico de 7-8 miembros puentado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y  $R^1$  es hidrógeno. En una realización,  $R^2$  es un anillo heterocíclico de 7-8 miembros puentado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y  $R^1$  es (alquilo C1-6).

- 5 En determinadas realizaciones,  $NR^1R^2$  forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-6), OH,  $CO_2H$ , (alquilo C1-3) $CO_2H$ , -O(alquilo C1-6) e hidroxialquilo (C1-6). Los ejemplos incluyen anillos azacíclicos de 4-6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre metilo, OH,  $-C(=O)OH$ ,  $-CH_2COOH$ , OMe y  $-CH_2OH$ . En determinadas realizaciones, el anillo azacíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:



- 15 En determinadas realizaciones,  $NR^1R^2$  forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C1-6), -OH,  $-CO_2H$  y -(alquilo C1-3) $CO_2H$ . Los ejemplos incluyen anillos azacíclicos de 4-6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, OH,  $-C(=O)OH$  y  $-CH_2COOH$ . Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:

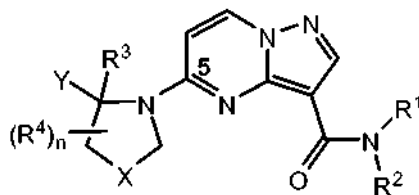


- 20 Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos en donde:

- 25  $R^1$  es H o -(alquilo C1-6);  
 $R^2$  es H, -alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6), -dihidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6) $SO_2NH_2$ , -(alquilo C1-6) $NHSO_2$ (alquilo C1-3), -(alquilo C1-6) $NH_2$ , -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4) $_2$ , -(alquilo C1-6)hetCyc $^1$ , -(alquilo C1-6)hetAr $^1$ , hetAr $^2$ , -O(alquilo C1-6), -O(cicloalquilo C3-6), o un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe,  $-CO_2H$  y -(alquilo C1-4)OH;  
 30 o  $NR^1R^2$  forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C1-6), -OH,  $-CO_2H$  y -(alquilo C1-3) $CO_2H$ ;  
 y X, Y,  $R^3$ ,  $R^4$  y n son como se definen para la Fórmula I.

- Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos en donde:  
 $R^1$  es H o -(alquilo C1-6);  
 35  $R^2$  es H, -alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6), -dihidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6) $SO_2NH_2$ , -(alquilo C1-6) $NHSO_2$ (alquilo C1-3), -(alquilo C1-6) $NH_2$ , -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4) $_2$ , -(alquilo C1-6)hetCyc $^1$ , -(alquilo C1-6)hetAr $^1$ , hetAr $^2$ , hetCyc $^2$ , -O(alquilo C1-6), -O(cicloalquilo C3-6), o un anillo cicloalquilo de 7 miembros puentado,  
 40 o  $NR^1R^2$  forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C1-6), -OH,  $-CO_2H$  y -(alquilo C1-3) $CO_2H$ ; y X, Y,  $R^3$ ,  $R^4$  y n son como se definen para la Fórmula I.

Con referencia ahora a los sustituyentes en el anillo en la posición 5 de Fórmula I, en donde la posición 5 se identifica en la siguiente estructura:

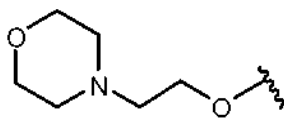


5 en una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroxi alquilo C3-6).

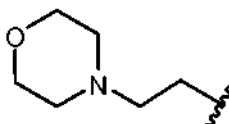
10 En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroxi alquilo C3-6). En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

15 En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletoksi, morfoliniletilo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 2,3-dihidroxi propoxi y 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

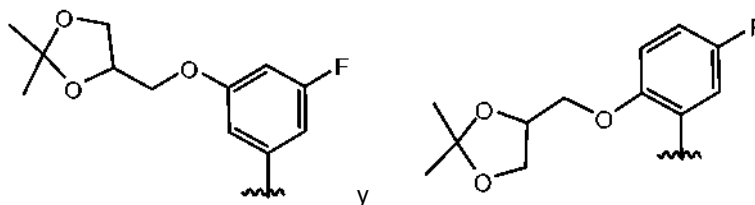
20 El término "morfoliniletoksi" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo morfolinilo sustituido en el átomo de nitrógeno en el anillo con un grupo etoxi y puede representarse mediante la estructura:



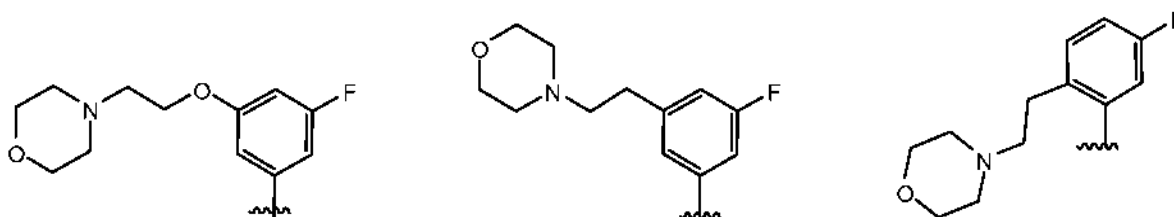
25 El término "morfoliniletilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo morfolinilo sustituido en el átomo de nitrógeno en el anillo con un grupo etilo y puede representarse mediante la estructura:



30 Los ejemplos de Y incluyen fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletil)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfoliniletil)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo, 3-fluoro-5-(2,3-dihidroxi propoxi)fenilo, 2-(2,3-dihidroxi propoxi)-5-fluorofenilo,



35 Los términos "3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo", "3-fluoro-5-(2-morfoliniletil)fenilo" y "5-fluoro-2-(2-morfoliniletil)fenilo" pueden representarse mediante las estructuras:

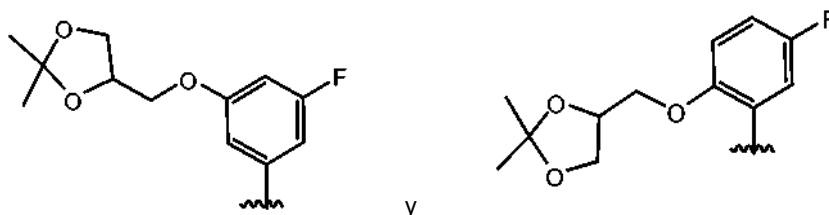


respectivamente.

5 En una realización, Y es fluorofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroalquilo C3-6).

En una realización, Y es fluorofenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre morfoliniletoksi, morfoliniletilo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 2,3-dihidroxiopropoxi y 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo.

10 En una realización, Y se selecciona entre 3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoksi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletil)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfoliniletil)fenilo, 3-fluoro-5-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenilo, 2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fluorofenilo,



15 En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3).

20 En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletoksi y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe. En determinadas realizaciones, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Valores particulares para Y incluyen fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoksi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo y 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo.

25 En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4), alquilo (C1-4) y NH<sub>2</sub>. Los ejemplos incluyen grupos piridilo y tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4), alquilo (C1-4) y NH<sub>2</sub>.

30 En determinadas realizaciones, Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, metoxi, metilo, etilo y amino.

35 En determinadas realizaciones Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo, 2-cloro-5-fluoropirid-3-ilo, 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo, 2-etil-5-fluoropirid-3-ilo o 2-amino-5-fluoropirid-3-ilo.

40 En determinadas realizaciones, Y es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C1-4) y amino.

En determinadas realizaciones, Y es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo (C1-4).

45 En determinadas realizaciones, Y es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, metilo y etilo.

En determinadas realizaciones, Y es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, metilo y etilo.

50 En determinadas realizaciones, Y es 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo o 2-etil-5-fluoropirid-3-ilo.

En determinadas realizaciones, Y es 5-fluoropirid-3-ilo.

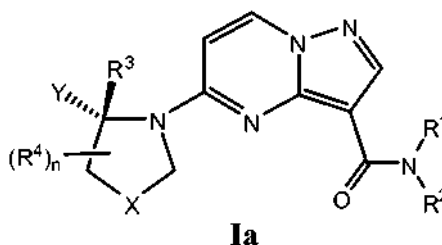
55 En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4). Los ejemplos incluyen grupos piridilo y tienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre

halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, metoxi y metilo. Valores particulares para Y incluyen pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo y 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo.

- 5 En una realización, Y es un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo (C1-4). Los ejemplos incluyen anillos pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y metilo. En determinadas realizaciones, el anillo pirid-2-on-3-ilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una realización, Y es 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con alquilo (C1-4), por ejemplo, metilo. Valores particulares para Y incluyen las estructuras:



- 15 En una realización, el grupo Y tiene la configuración absoluta mostrada en la Figura 1a:



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y y n son tal como se definen en el presente documento.

- 20 Con referencia al sustituyente  $R^3$ , en una realización  $R^3$  es H.

En una realización,  $R^3$  es -alquilo (C1-4), por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. En una realización,  $R^3$  es metilo.

- 25 Con referencia al sustituyente  $R^4$ , en una realización  $R^4$  es halógeno. Son ejemplos particulares flúor y cloro.

En una realización,  $R^4$  es -alquilo (C1-4), tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Un ejemplo particular es metilo.

- 30 En una realización,  $R^4$  es -OH.

En una realización,  $R^4$  es alcoxi (C1-4), por ejemplo -OMe y -OEt.

En una realización,  $R^4$  es -NH<sub>2</sub>.

- 35 En una realización,  $R^4$  es -NH(alquilo C1-4), por ejemplo -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -NHPr, -NH<sub>2</sub>iPr o -NH<sub>2</sub>Bu. Un ejemplo particular es -NHMe.

En una realización,  $R^4$  es CH<sub>2</sub>OH.

- 40 En una realización, cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -Me, -CH<sub>2</sub>OH y -NHMe.

En una realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, n es 0, 1, 2 o 3. En una realización, n es 0, 1 o 2.

- 45 En una realización, n es 0.

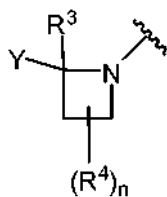
En una realización, n es 1.

- 50 En una realización, n es 2.

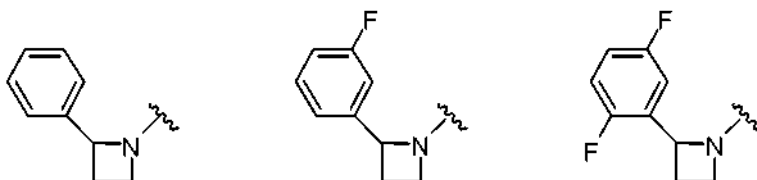
Con referencia al anillo heterocíclico unido directamente a la posición 5 de la Fórmula I, en determinadas realizaciones, X es nulo, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.



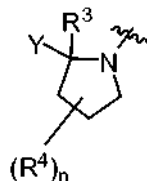
En una realización X es nulo, de modo que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



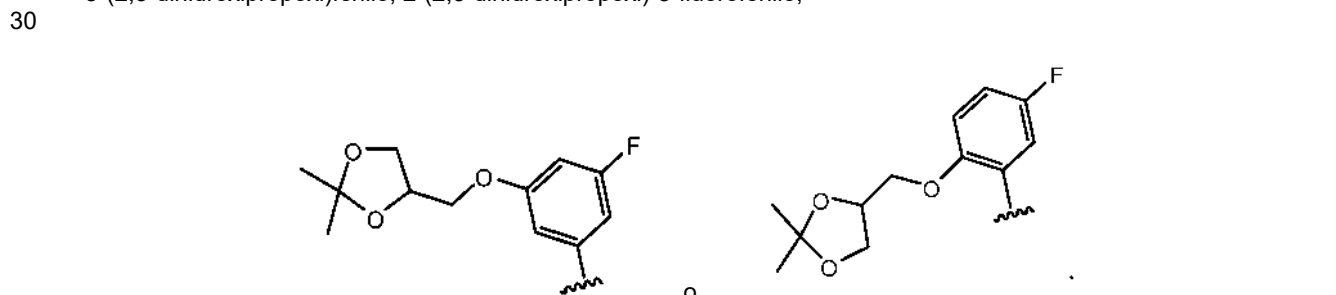
- 5 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y y n son tal como se definen en el presente documento. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub> y -CHF<sub>2</sub>. En una realización, Y es fenilo, 3-fluorofenilo y 2,5-difluorofenilo. En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4), por ejemplo uno o más átomos de halógeno. En una realización, Y es piridilo. En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> es metilo. En una realización, n es 0. Un ejemplo particular del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es nulo incluye las estructuras:
- 10



- 15 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, de modo que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:



- 20 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y y n son tal como se definen en el presente documento. En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletóxi, morfoliniletilo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 2,3-dihidroxipropoxi y 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo.
- 25 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletóxi)fenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletil)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfoliniletil)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo, 3-fluoro-5-(2,3-dihidroxipropoxi)fenilo, 2-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-fluorofenilo,



- 35 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es fluorofenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre morfoliniletóxi, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 2,3-dihidroxipropoxi y 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo.

- 40 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, Y y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento, y R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otra realización, X es CH<sub>2</sub>, Y y R<sup>4</sup> son tal como se definen en el presente documento, y R<sup>3</sup> es metilo. En una realización, cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe, CH<sub>2</sub>OH, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización, n es 0. En una realización, n es 1. En una realización, n es 2.

5 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4), alquilo (C1-4) y NH<sub>2</sub>.

10 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-cloro-5-fluoropirid-3-ilo, 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo o 2-etil-5-fluoropirid-3-ilo. En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> es metilo. En una realización, cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe, CH<sub>2</sub>OH, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización, n es 0. En una realización, n es 1. En una realización, n es 2.

15 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo (C1-4).

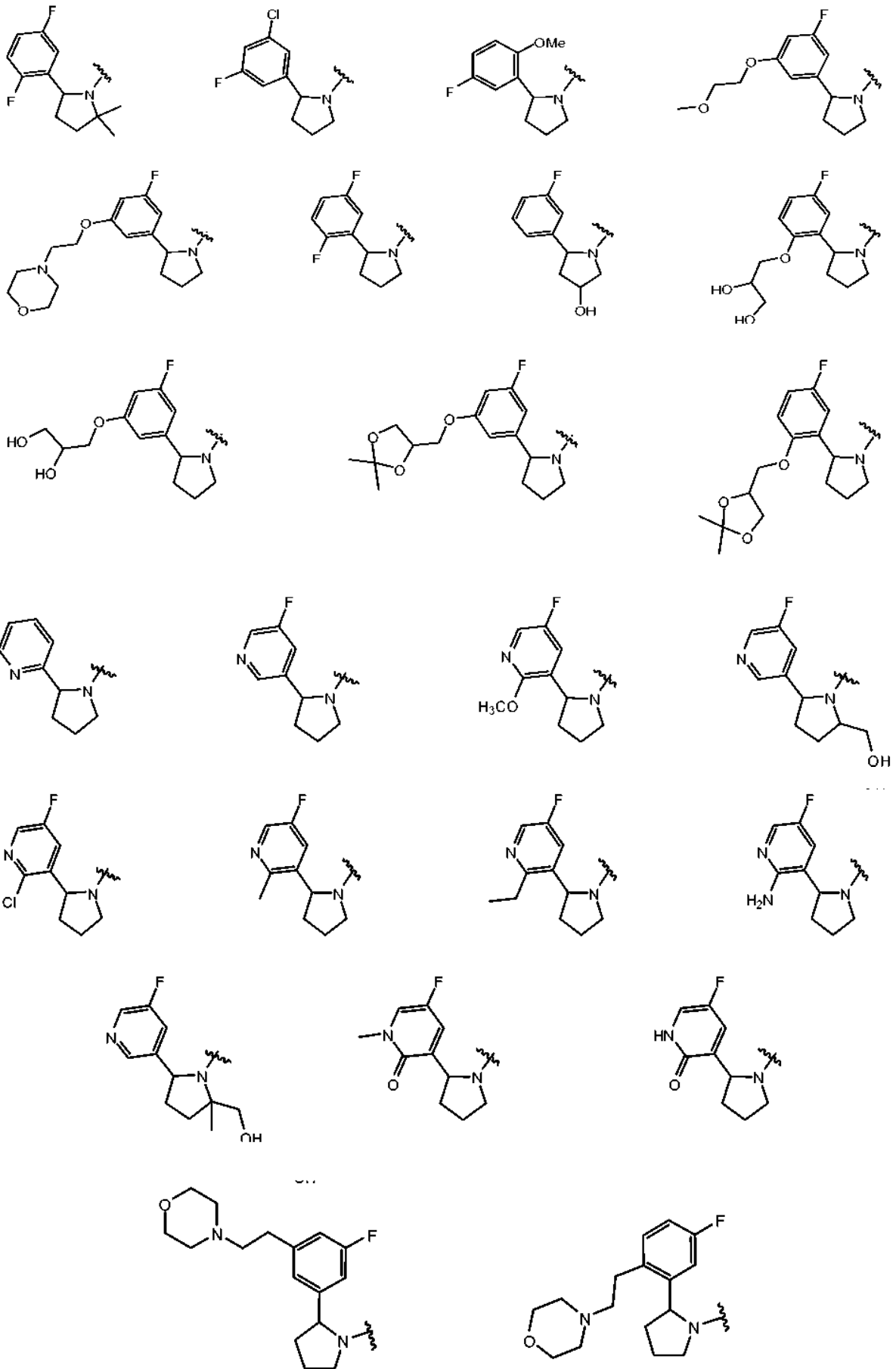
20 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, metilo y etilo.

25 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo o 2-etil-5-fluoropirid-3-ilo. En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

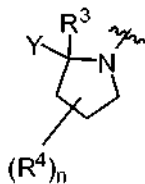
30 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo (C1-4).

35 En una realización, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n son tal como se definen en el presente documento, y Y es un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo y flúor. En una realización, Y es 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con metilo. En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> es metilo. En una realización, cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe, CH<sub>2</sub>OH, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización, n es 0. En una realización, n es 1. En una realización, n es 2.

En una realización, el anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es CH<sub>2</sub> incluye las estructuras:

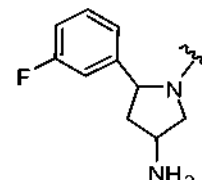
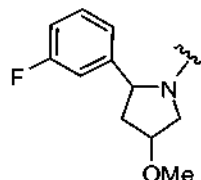
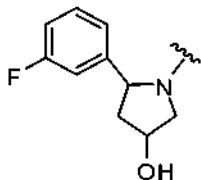
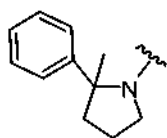


En una realización, X es CH<sub>2</sub>, de modo que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:

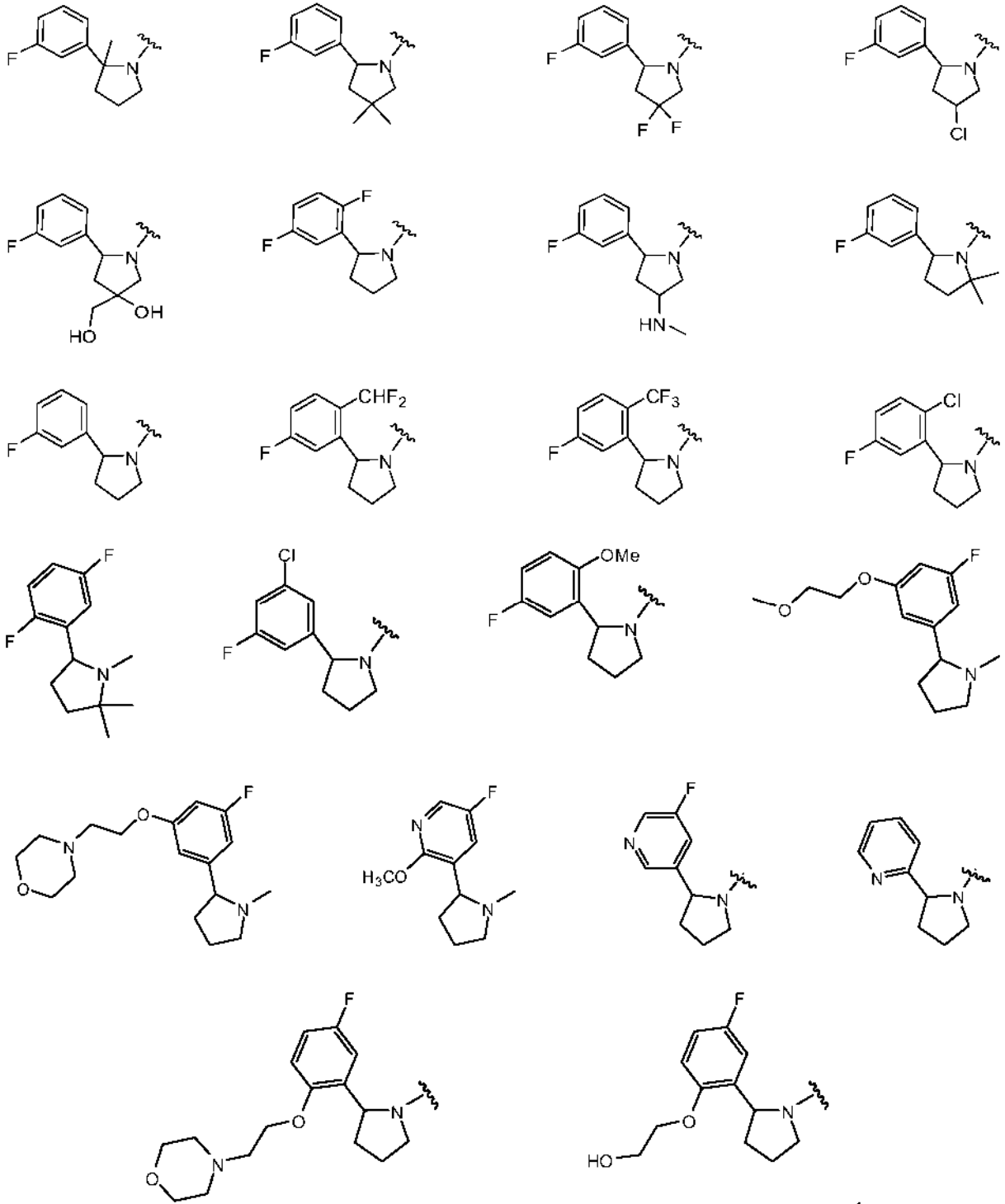


- 5 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y y n son tal como se definen en el presente documento. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub> -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> o -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3). En una realización, Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletotoxi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenilo, o 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo. En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4). En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> es metilo. En una realización, cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe, CH<sub>2</sub>OH, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización, Y es pirid-2-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo o 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo. En una realización, n es 0, 1 o 2.

Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es CH<sub>2</sub> incluyen las estructuras:

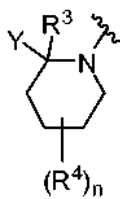


20



En una realización, X es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, de modo que el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:

5



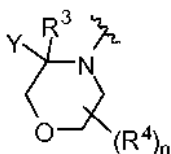
donde  $R^3$ ,  $R^4$ , Y y n son tal como se definen en el presente documento. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4),  $-CF_3$  y  $-CHF_2$ . En una realización, Y es fenilo o 3-fluorofenilo. En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4). En una realización, Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F. En una realización,  $R^3$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^3$  es metilo. En una realización, n es 0, 1 o 2. En una realización, n es 0. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es  $-CH_2CH_2-$  incluyen las estructuras:

10



En una realización, X es  $-CH_2O-$ . En una realización, el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:

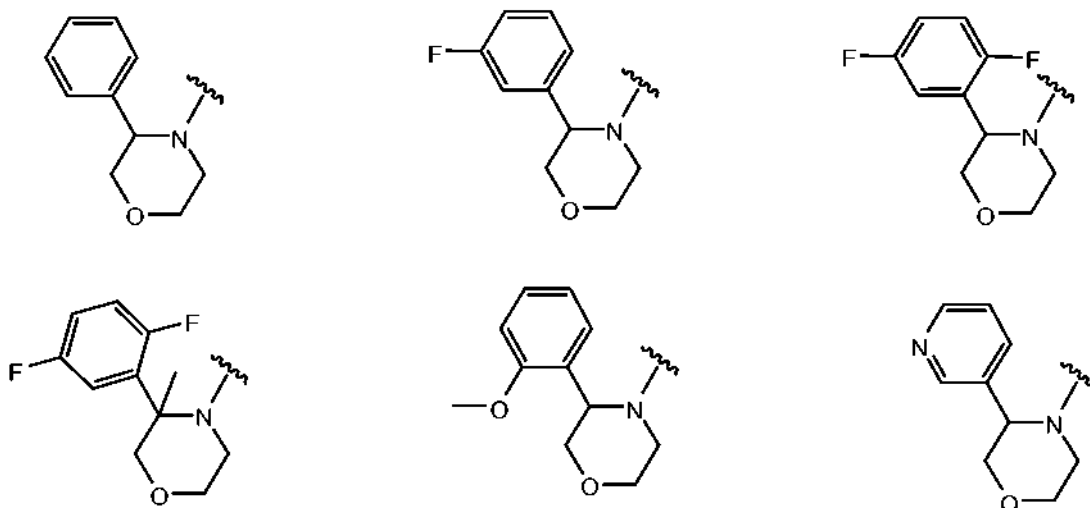
15



donde  $R^3$ ,  $R^4$ , Y y n son tal como se definen en el presente documento. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4),  $-CF_3$  y  $-CHF_2$ . En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F y alcoxi (C1-4). En una realización, Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o 2-metoxifenilo. En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4), por ejemplo uno o más átomos de halógeno. En una realización, Y es pirid-3-ilo. En una realización,  $R^3$  es hidrógeno. En otra realización,  $R^3$  es metilo. En una realización, n es 0, 1 o 2. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es  $-CH_2O-$  incluyen las estructuras:

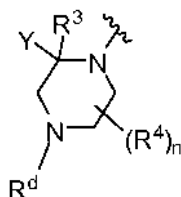
20

25

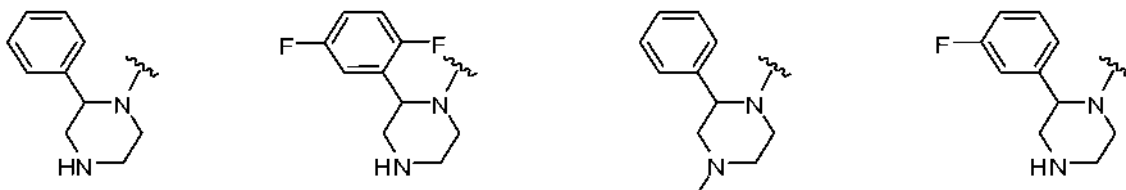


30

En una realización, X es  $-CH_2NR^d-$ . En una realización, el anillo heterocíclico en la posición 5 de la Fórmula I tiene la estructura:

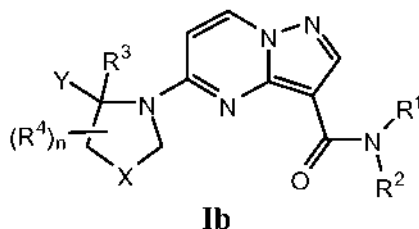


donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y, R<sup>d</sup> y n son tal como se definen en el presente documento. En una realización, R<sup>d</sup> es H. En una realización, R<sup>d</sup> es -(alquilo C1-4), por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Un ejemplo particular es metilo. En una realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub> y -CHF<sub>2</sub>. En una realización, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4). En una realización, Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de F. En una realización, n es 0. Ejemplos particulares del anillo en la posición 5 de la Fórmula I cuando X es -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>- incluyen las estructuras:



Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto se pueden preparar y aislar de una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula Ib



y sales de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es H, alquilo (C1-6), fluoroalquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6) o -dihidroxialquilo (C2-6);  
 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4);  
 hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O;  
 X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H;  
 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y  
 n es 0, 1 o 2.

En determinadas realizaciones de Fórmula Ib, R<sup>2</sup> es H, alquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6) o -dihidroxialquilo (C2-6); Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletóxi y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X es CH<sub>2</sub> y n es 0.

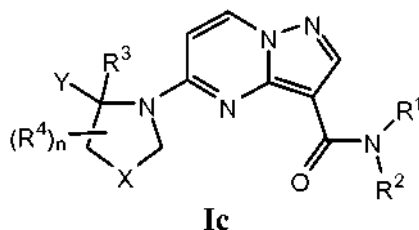
En determinadas realizaciones de Fórmula Ib, R<sup>2</sup> es H, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH; Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-

morfoliniletoksi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

5 En determinadas realizaciones de Fórmula Ib, R<sup>2</sup> es H, alquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6) o -dihidroxialquilo (C2-6); Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OMe y Me; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

10 En determinadas realizaciones de Fórmula Ib, R<sup>2</sup> es H, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH; Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula Ic,



15 y sales de los mismos, en donde:

20 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-6), OH, CO<sub>2</sub>H y (alquilo C1-3)CO<sub>2</sub>H;

X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

25 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4);

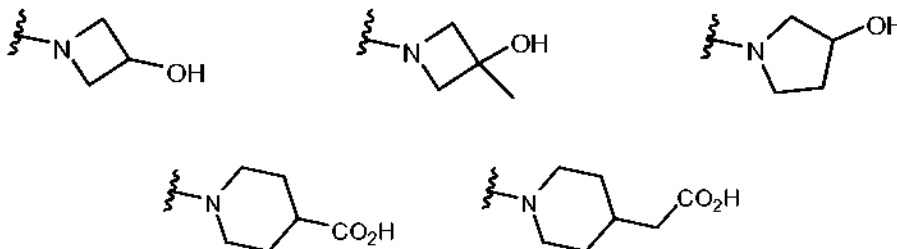
hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O; R<sup>3</sup> es H;

30 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y

n es 0, 1 o 2.

35 En determinadas realizaciones de Fórmula Ic, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, OH, C(=O)OH o CH<sub>2</sub>COOH; Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletoksi y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

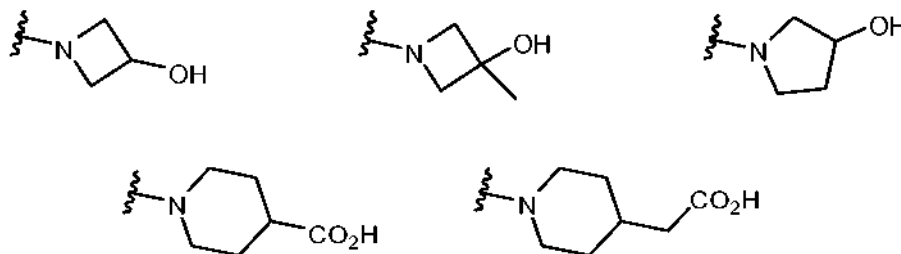
40 En determinadas realizaciones de Fórmula Ic, Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo; X es CH<sub>2</sub>; n es 0; y NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros seleccionado entre una de las siguientes estructuras:



45 En determinadas realizaciones de Fórmula Ic, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, OH, C(=O)OH o CH<sub>2</sub>COOH; Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OMe y Me; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

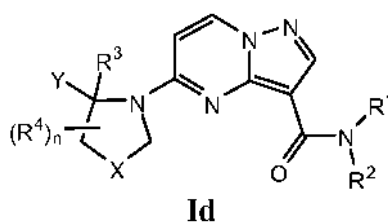


En determinadas realizaciones de Fórmula Ic, Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es CH<sub>2</sub>; n es 0; y NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros seleccionado entre una de las siguientes estructuras:



5

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula Id:



10

y sales de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es Cyc<sup>1</sup> o un anillo cicloalquilo de 7 miembros puentado, en donde Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre - (alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH;

15

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4);

20

hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O;

X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

25

R<sup>3</sup> es H;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y

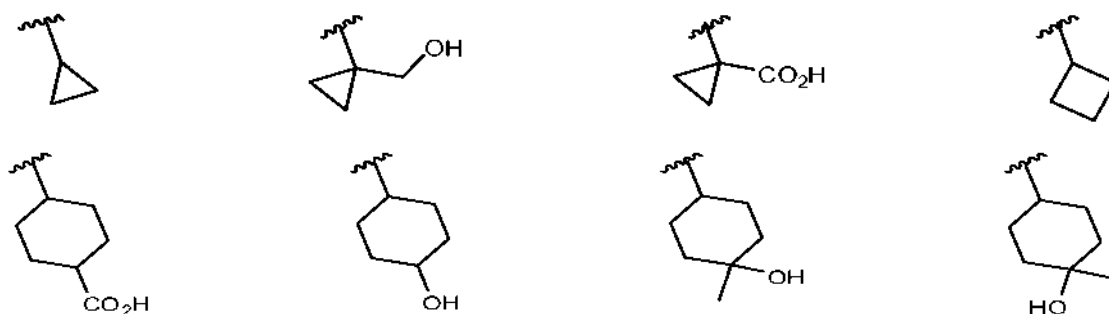
n es 0, 1 o 2.

30

En determinadas realizaciones de Fórmula Id, R<sup>2</sup> es Cyc<sup>1</sup> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH y -CO<sub>2</sub>H; Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletotoxi y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

35

En determinadas realizaciones de Fórmula Id, Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletotoxi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetotoxi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietotoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxietotoxifenilo; X es CH<sub>2</sub>; n es 0; y R<sup>2</sup> se selecciona entre las estructuras:

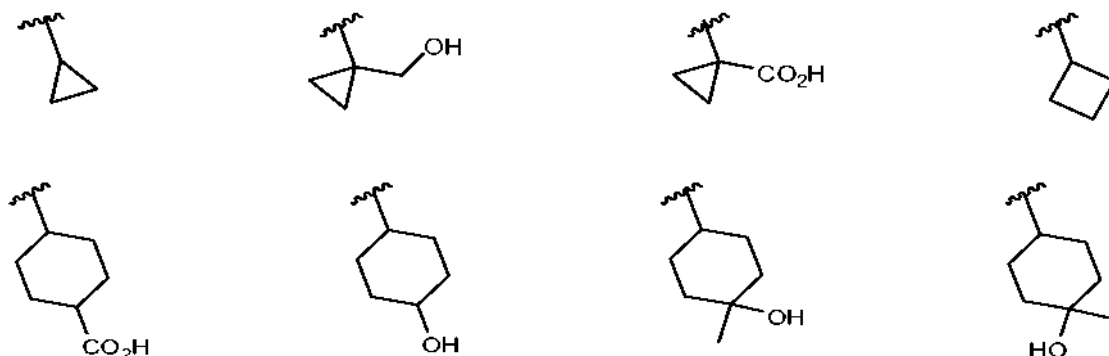


40

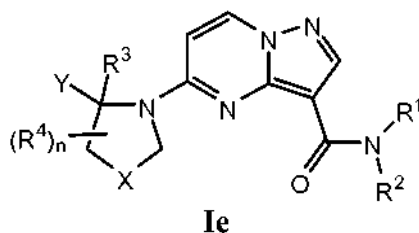
En determinadas realizaciones de Fórmula Id, R<sup>2</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH y -CO<sub>2</sub>H; Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, morfoliniletotoxi y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

5 En determinadas realizaciones de Fórmula Id, R<sup>2</sup> es Cyc<sup>1</sup> que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH y -CO<sub>2</sub>H; Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OMe y Me; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

10 En determinadas realizaciones de Fórmula Id, Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es CH<sub>2</sub>; n es 0; y R<sup>2</sup> se selecciona entre las estructuras:



15 Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula Ie



y sales de los mismos, en donde:

20 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4) o -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>;  
 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  
 25 halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y -O(alquilo C1-4);  
 hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados  
 30 independientemente entre N y O;  
 X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H;  
 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y  
 35 n es 0, 1 o 2.

En determinadas realizaciones de Fórmula Ie, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3); X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

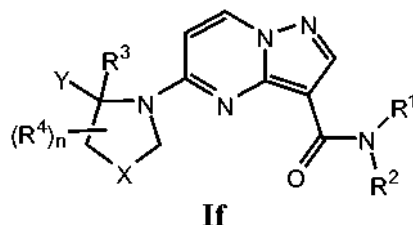
40 En determinadas realizaciones de Fórmula Ie, Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletotoxi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetotoxi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietotoxiifenilo o 5-fluoro-2-metoxietotoxiifenilo; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

45

En determinadas realizaciones de Fórmula Ie, Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y -O(alquilo C1-4); X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

En determinadas realizaciones de Fórmula Ie, Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es CH<sub>2</sub> y n es 0.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula If



10

y sales de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup> o hetCyc<sup>2</sup>;

15 hetCyc<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con oxo;

hetCyc<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico enlazado a carbono de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>(alquilo C1-3);

20 hetAr<sup>1</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);

hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4);

25 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y -O(alquilo C1-4);

X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

30 R<sup>3</sup> es H; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y n es 0, 1 o 2.

35 En determinadas realizaciones de Fórmula If, R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup> o hetAr<sup>2</sup>; Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3); X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

40 En determinadas realizaciones de Fórmula If, R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup> o hetAr<sup>2</sup>; hetAr<sup>1</sup> es un anillo furanilo, pirazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido con -(alquilo C1-4); hetAr<sup>2</sup> es un anillo piridilo o pirazolo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletotoxi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetotoxi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo; X es CH<sub>2</sub> y n es 0.

45 En determinadas realizaciones de Fórmula If, R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup> o hetAr<sup>2</sup>; Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y -O(alquilo C1-4); X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

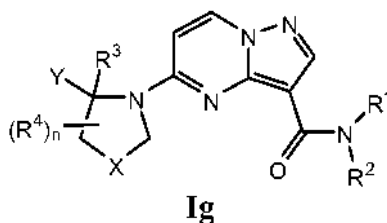
50 En determinadas realizaciones de Fórmula If, R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup> o hetAr<sup>2</sup>; hetAr<sup>1</sup> es un anillo furanilo, pirazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido con -(alquilo C1-4); hetAr<sup>2</sup> es un anillo piridilo o pirazolo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

55 En determinadas realizaciones de Fórmula If, R<sup>2</sup> es -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup> o hetCyc<sup>2</sup>; Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3); X es CH<sub>2</sub>; y n es 0.

En determinadas realizaciones de Fórmula If,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})\text{hetCyc}^1$  o  $\text{hetCyc}^2$ ;  $\text{hetCyc}^1$  es un anillo morfolinilo o imidazolidin-2-ona;  $\text{hetCyc}^2$  es un anillo piperidinilo o tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , o  $\text{SO}_2(\text{alquilo C1-3})$ ; Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoksi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo; X es  $\text{CH}_2$ ; y n es 0.

En determinadas realizaciones de Fórmula If,  $R^2$  es  $\text{hetCyc}^2$ ;  $\text{hetCyc}^2$  es un anillo piperidinilo o tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , o  $\text{SO}_2(\text{alquilo C1-3})$ ; Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es  $\text{CH}_2$ ; y n es 0.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula Ig



y sales de los mismos, en donde:

$R^1$  es H;

$R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})$ ,  $-(\text{cicloalquilo C3-6})$ ;

Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,  $-\text{alcoxi (C1-4)}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-(\text{alquilo C1-4})\text{hetCyc}^3$  y  $-(\text{alquilo C1-4})\text{O}(\text{alquilo C1-3})$  o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,  $-(\text{alquilo C1-4})$  y  $\text{alquilo (C1-4)}$ ;

$\text{hetCyc}^3$  es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O;

X es  $\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;

$R^3$  es H;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre halógeno,  $-(\text{alquilo (C1-4)})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{alcoxi (C1-4)})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-(\text{NH}(\text{alquilo C1-4}))$  y  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; y

n es 0, 1 o 2.

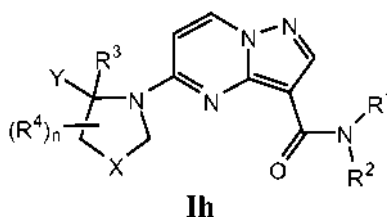
En determinadas realizaciones de Fórmula Ig,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})$ ,  $-(\text{cicloalquilo C3-6})$ ; Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ , morfoliniletoksi y  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ; X es  $\text{CH}_2$  y n es 0.

En determinadas realizaciones de Fórmula Ig,  $R^2$  es OMe, OEt o ciclopropoxi; Y es fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-fluoro-5-(2-morfoliniletoksi)fenilo, 5-fluoro-2-(2-morfolinoetoksi)fenilo, 3-fluoro-5-metoxietoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxietoxifenilo; X es  $\text{CH}_2$ ; y n es 0.

En determinadas realizaciones de Fórmula Ig,  $R^2$  es  $-(\text{alquilo C1-6})$ ,  $-(\text{cicloalquilo C3-6})$ ; Y es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, OMe y Me; X es  $\text{CH}_2$ ; y n es 0.

En determinadas realizaciones de Fórmula Ig,  $R^2$  es OMe, OEt o ciclopropoxi; Y es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, 2-metoxi-5-fluoropirid-3-ilo o 2-metil-5-fluoropirid-3-ilo; X es  $\text{CH}_2$ ; y n es 0.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen compuestos de Fórmula Ih



y sales de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> es H o -(alquilo C1-6);

R<sup>2</sup> es H, -alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6), -dihidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, -O(alquilo C1-6), -O(cicloalquilo C3-6) o Cyc<sup>1</sup>;

o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C1-6), -OH, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-3)CO<sub>2</sub>H;

Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH;

hetCyc<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con oxo;

hetCyc<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico enlazado a carbono de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>(alquilo C1-3);

hetAr<sup>1</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);

hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4);

X es CH<sub>2</sub>;

Y es (i) fluorofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroxialquilo C3-6), (ii) piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, metilo y etilo o (iii) 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con alquilo (C1-4);

R<sup>3</sup> es H o -(alquilo C1-4);

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En una realización de Fórmula 1h, Y es fluorofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroxialquilo C3-6).

En una realización de Fórmula 1h, Y es piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, metilo y etilo.

En una realización de Fórmula 1h, Y es 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con alquilo (C1-4).

En una realización de Fórmula 1h, R<sup>2</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH.

En una realización de Fórmula 1h, R<sup>2</sup> es ciclopropilo opcionalmente sustituido con metilo, -CO<sub>2</sub>H o -CH<sub>2</sub>OH.

En una realización de Fórmula 1h, R<sup>4</sup> es -OH, F, metilo o CH<sub>2</sub>OH.

En una realización de Fórmula 1h, n es 0, 1 o 2.

En una realización de Fórmula 1h, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En una realización de Fórmula 1h, R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH; X es CH<sub>2</sub>; Y es (i) fluorofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroxialquilo C3-6), (ii) piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, metilo y etilo o (iii) 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con alquilo (C1-4); R<sup>3</sup> es H, y n es 0.

Se apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

En las estructuras mostradas en el presente documento, donde la estereoquímica de ningún átomo quiral particular no se especifica, entonces se contemplan todos los estereoisómeros, y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o línea de trazos que representa una configuración determinada, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

También se apreciará que ciertos compuestos de Fórmula I pueden usarse como intermedios para compuestos adicionales de Fórmula I.

5 Los compuestos de Fórmula I incluyen sales de los mismos. En determinadas realizaciones, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o purificación de compuestos de Fórmula I y/o para la separación de enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

10 Además, se apreciará que los compuestos de Fórmula I y sus sales se pueden aislar en forma de solvatos, y en consecuencia que cualquier solvato está incluido dentro del alcance de la presente invención.

15 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  o mezclas del mismo. Por lo tanto, los compuestos según la invención también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radioactivos, en los que uno o más átomos no radioactivos se ha sustituido por uno de sus isótopos enriquecidos radioactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

30 El término "alquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y hexilo. la definición de "alquilo (C1-6)" se aplica del mismo modo al término "O-(alquilo C1-6)".

35 Los términos "fluoroalquilo (C1-6)", "(alquilo C1-6)CN", "(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>", "(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3)", "(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>", "(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4)", "(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>", "(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>" y "(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de flúor, o un grupo CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C1-4), N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>, hetCyc<sup>1</sup> o hetAr<sup>1</sup>, respectivamente.

40 El término "cloroalquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de cloro.

45 El término "hidroxialquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo OH.

50 El término "dihidroxialquilo (C2-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde dos de los átomos de hidrógeno se sustituyen con un grupo OH, con la condición de que dos grupos OH no estén en el mismo carbono.

55 El término "difluoroalquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde dos de los átomos de hidrógeno se sustituyen con un átomo de flúor.

60 El término "trifluoroalquilo (C1-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde tres de los átomos de hidrógeno se sustituyen con un átomo de flúor.

65 El término "clorofluoroalquilo (C2-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de cloro y uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de flúor.

El término "difluorocloroalquilo (C2-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de cloro y dos de los átomos de hidrógeno se sustituyen con un átomo de flúor.

El término "clorohidroxi alquilo (C2-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un cloro y uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con OH.

El término "(alquilo C1-6)NHC(=O)O(alquilo C1-4)", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo -NHC(=O)O(alquilo C1-4).

La frase "-O(alquilo C1-6) que está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (1-4C)" como se usa en el presente documento se refiere a un radical éter alquílico monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado de uno a seis átomos de carbono en donde el término "alquilo" es tal como se define en el presente documento y el radical está en el átomo de oxígeno, y uno de los átomos de hidrógeno en la cadena de carbono está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (C1-4). Los ejemplos incluyen radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi opcionalmente sustituidos con halógeno, OH o alcoxi (C1-4).

El término "O(cicloalquilo C3-6)" como se usa en el presente documento se refiere a un radical éter cicloalquílico en donde el término "cicloalquilo" es un anillo carbocíclico de 3-6 miembros y el radical está en el átomo de oxígeno.

El término "-(alquilo C1-6)(cicloalquilo C3-6)", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturados, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un anillo carbocíclico de 3-6 miembros.

El término "-(alquilo C1-6)(alcoxi C1-4)", como se usa en el presente documento, se refiere un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo alcoxi (C1-4).

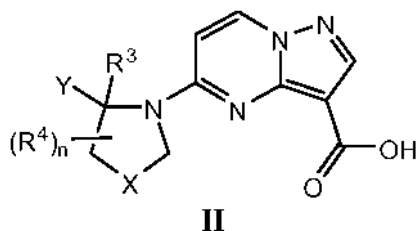
El término "-(hidroxialquilo C1-6)(alcoxi C1-4)", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en donde uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo hidroxilo (OH) y uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo alcoxi (C1-4).

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

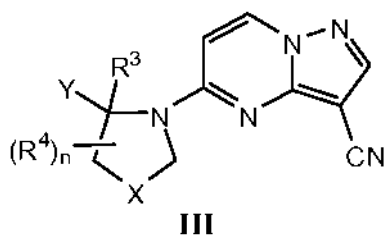
La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como se define en el presente documento, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de Fórmula II

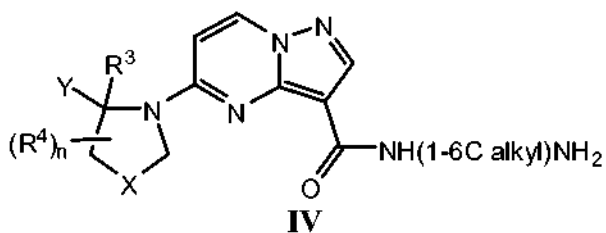


o un derivado reactivo del mismo con una amina que tiene la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ ; o

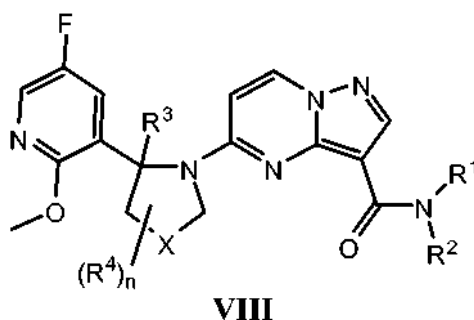
(b) para compuestos de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son, cada uno, hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



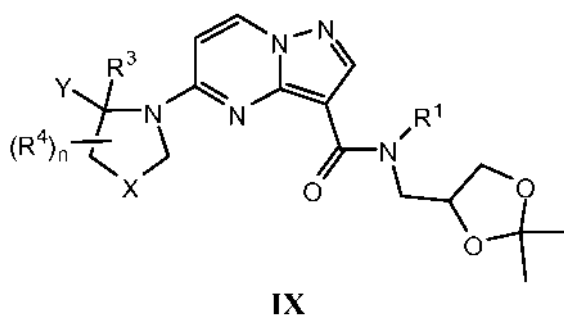
- 5 con un ácido inorgánico; o  
 (c) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>2</sup> es (alquil)NHSO<sub>2</sub>((alquilo C1-3), hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula IV



- 10 con -(alquilo C1-3)SO<sub>2</sub>Cl; o  
 (d) para compuestos de Fórmula I en donde Y es 5-fluoropiridin-2(1H)-ona, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII

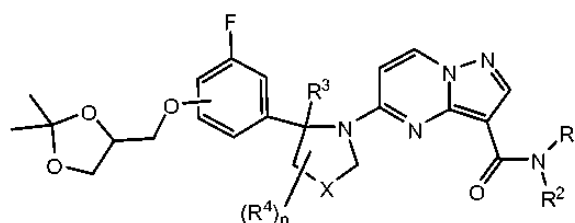


- 15 con un ácido a temperaturas elevadas; o  
 (e) para un compuesto de Fórmula I en donde R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IX



- 20 con un ácido; o  
 (f) para un compuesto de Fórmula I en donde Y es fluorofenilo sustituido con -OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X





X

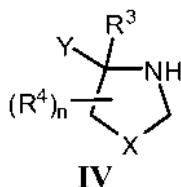
con un ácido; y  
retirar o añadir cualesquiera grupos protectores si se desea, y formar una sal si se desea.

5 Haciendo referencia al método (a), el acoplamiento del compuesto de fórmula II con una amina que tiene la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  puede realizarse usando condiciones de formación de enlace amida convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar una amina con un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido. Cuando se hace reaccionar la forma ácida de un compuesto de Fórmula II, la reacción puede  
10 realizarse en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (DIEC) y cualquier otro reactivo de acoplamiento de amida bien conocido por los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen bases de amina  
15 terciaria tales como diisopropilamina (DIEA) y trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMF y  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Haciendo referencia al método (b), los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido sulfúrico.

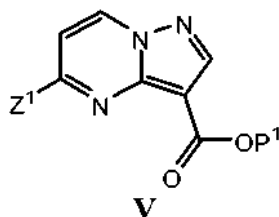
20 Haciendo referencia a los métodos (d), (e) y (f), los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos tales como haluros de hidrógeno, por ejemplo, HCl.

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse acoplado un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV



IV

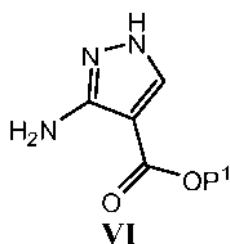
con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V



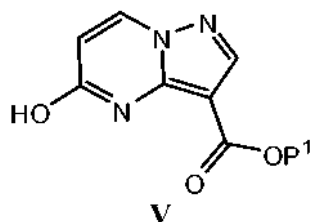
V

30 donde  $\text{Z}^1$  es OH o un grupo o átomo saliente y  $\text{P}^1$  es H o un grupo protector carboxilo. El átomo saliente representado por  $\text{Z}^1$  puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro. En este caso, la reacción se realiza en presencia de una base, tal como una base de amina, por ejemplo, diisopropilamina. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Los disolventes convenientes  
35 incluyen alcoholes tales como butanol. Cuando  $\text{Z}^1$  es OH, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados cuando  $\text{Z}^1$  es OH incluyen hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi tris [dimetil-amino] fosfonio (BOP), HATU, HBTU o TBTU. El grupo protector carboxilo puede ser cualquier grupo protector carboxilo conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores carboxilo incluyen grupos  
40 alquilo (C1-6), tal como metilo, etilo y t-butilo.

un compuesto de fórmula V puede prepararse ciclando un compuesto correspondiente de Fórmula VI

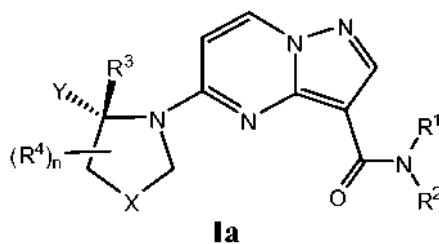


con 3-etoxiacrilato de (E)-etilo para proporcionar el compuesto de Fórmula V donde Z<sup>1</sup> es OH tal como se muestra

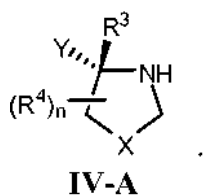


5 o cuando Z<sup>1</sup> es un grupo o átomo saliente, convirtiendo el grupo hidroxí en un átomo o grupo saliente, por ejemplo tratando el compuesto de Fórmula V donde Z<sup>1</sup> es OH con POCl<sub>3</sub>.

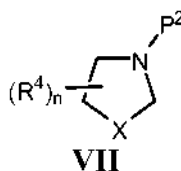
10 Los compuestos de Fórmula I donde el grupo Y tiene la configuración absoluta mostrada en la Figura la:



15 se preparan acoplado un compuesto de Fórmula V con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV-A



El compuesto de fórmula IV-A puede prepararse tratando un compuesto de Fórmula VII



20 donde P<sup>2</sup> es un grupo protector amina, con una base de alquillitio (por ejemplo sec-butillitio) en presencia de un agente complejante quirál (por ejemplo (-)-esparteína), seguido de acoplamiento con un compuesto que tiene Y-Z<sup>2</sup> donde Z<sup>2</sup> es un grupo o átomo saliente, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo) en presencia de un catalizador de paladio (II) y un ligando. Dichas reacciones enantioselectivas catalizadas por paladio se describen en Campos, et al., J. Am. Chem. Soc., 2006, 128:3538-3539. Los catalizadores adecuados incluyen Pd(OAc)<sub>2</sub>. Los ligandos adecuados incluyen ligandos de fosfina tales como t-Bu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub>. El grupo protector amina puede ser cualquier grupo protector amina conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores amina incluyen grupos acilo y alcocarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC).

25

30

También se cree que los compuestos de las fórmulas II, III y IV son novedosos y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

5 La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de TrkA puede demostrarse mediante los ensayos descritos en los ejemplos A y B. La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de TrkB puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo B.

10 La selectividad de los compuestos de Fórmula I para TrkA frente a una o más JAK cinasas se determinó usando los ensayos descritos en los ejemplos C, D, E y F.

15 Se descubrió inesperadamente que los compuestos de Fórmula I en donde X es CH<sub>2</sub> son particularmente selectivos para inhibir la actividad de TrkA respecto a la inhibición de la actividad de una o más JAK cinasas, por ejemplo, JAK2, tal como se muestra en la Tabla 1. En una realización, los compuestos de Fórmula I son 10-30 veces más potentes en la inhibición de la actividad de TrkA cinasa respecto a la inhibición de la actividad de Jak2 cinasa. En una realización, los compuestos de Fórmula I son 30-100 veces más potentes en la inhibición de la actividad de TrkA cinasa respecto a la inhibición de la actividad de Jak2 cinasa. En una realización, los compuestos de Fórmula I son más de 100 veces más potentes en la inhibición de la actividad de TrkA cinasa respecto a la inhibición de la actividad de Jak2 cinasa.

20 Además, se descubrió inesperadamente que los compuestos de Fórmula I en donde R<sup>2</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH son particularmente selectivos para inhibir actividad de TrkA respecto a inhibir la actividad de una o más JAK cinasas, por ejemplo, JAK2, tal como se muestra en la Tabla 1.

25 Además, se descubrió inesperadamente que los compuestos de Fórmula I en donde Y es (i) fluorofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroalquilo C3-6), (ii) piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, metilo y etilo o (iii) 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con alquilo (C1-4), son particularmente selectivos para inhibir actividad de TrkA respecto a inhibir la actividad de una o más JAK cinasas, por ejemplo, JAK2, tal como se muestra en la Tabla 1.

30 Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar el dolor, incluyendo dolor crónico y agudo. Ciertos compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fractura ósea.

35 En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor agudo. El dolor agudo, como se define por la International Association for the Study of Pain, es resultado de resulta de enfermedad, inflamación, o lesión a tejidos. Este tipo de dolor generalmente aparece de forma repentina, por ejemplo, tras trauma o cirugía, y puede ir acompañado de ansiedad o estrés. La causa se puede diagnosticar y tratar habitualmente, y el dolor está confinado a un período de tiempo y gravedad dados. En algunos casos, se puede hacer crónico.

40 En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor crónico. El dolor crónico, como se define por la International Association for the Study of Pain, representa la propia enfermedad. Se puede empeorar mucho por factores medioambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste durante un período más prolongado que el dolor agudo, y es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos, generalmente durante 3 meses o más. Puede y a menudo provoca problemas graves para los pacientes.

45 Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar el cáncer. Los ejemplos particulares Incluyen neuroblastoma, ovárico, pancreático, colorrectal y de próstata.

50 Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar la inflamación y ciertas enfermedades infecciosas.

55 Además, los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar cistitis intersticial (IC), síndrome de vejiga dolorosa (PBS), incontinencia urinaria, asma, anorexia, dermatitis atópica y psoriasis.

60 Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa. En una realización, los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar la desmielinización y la dismielinización promoviendo la mielinización, supervivencia neuronal y diferenciación de oligodendrocitos mediante el bloqueo de la interacción con Sp35-TrkA. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

65

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término tratamiento incluye profilaxis así como tratamiento de una afección preexistente. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como también aquellos que tienen tendencia a la afección o trastorno, o aquellos en los que la afección o trastorno se va a prevenir.
- 10 Por consiguiente, otra realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento del dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho dolor.
- 15 Otra realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento de la inflamación en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha inflamación.
- 20 Otra realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa.
- 25 Otra realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento de una infección por Trypanosoma cruzi en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha infección por Trypanosoma cruzi.
- 30 La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno que puede ser tratado con un inhibidor de TrkA y/o TrkB, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno, o (iii) prevenir o retardar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en el presente documento.
- 35 La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesite tratamiento, pero no obstante se puede determinar de forma habitual por un experto en la técnica.
- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento, e incluye, pero sin limitación, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluyendo seres humanos.
- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan con el mismo o un mecanismo de acción diferente. Los ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, y ketoprofeno), y opioides (tales como morfina), y agentes quimioterapéuticos.
- 50 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo en el tubo digestivo (por ejemplo rectal u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura, o transdérmica o dérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.
- 55 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en el presente documento anteriormente, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60 De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero.
- 65 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la inflamación en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo infección por *Trypanosoma cruzi*, en un mamífero.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

De acuerdo con aspecto adicional, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una afección seleccionada entre dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*. En una realización, la afección es dolor. En una realización, la afección es cáncer. En una realización, la afección es inflamación. En una realización, la afección es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la afección es infección por *Trypanosoma cruzi*.

### Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, excepto que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, dimetilformamida (DMF) y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas Sure/Seal™, y se usaron según se recibieron.

25 Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. El material de vidrio se secó en una estufa y/o se secó con calor.

30 La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o de fase inversa C-18, o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

#### Ensayos biológicos

35 La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de TrkA puede demostrarse mediante los ensayos descritos en los ejemplos A y B. La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de TrkB puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo B.

La selectividad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la actividad de TrkA cinasa respecto a inhibir una o más JAK cinasas se determinó usando los ensayos descritos en los ejemplos C, D, E y F.

#### 40 Ejemplo A

##### Ensayo ELISA de TrkA

45 Se usó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) para evaluar la actividad de TrkA cinasa en presencia de inhibidores. Se revistieron placas de microtitulación de 384 pocillos Immulon 4HBX (Thermo parte n.º 8755) con una solución de 0,025 mg/ml de poli (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Se incubaron diversas concentraciones de compuesto de ensayo, TrkA 2,5 nM (Invitrogen Corp., TrkA humana recombinante etiquetada con histidina, dominio citoplásmico), y ATP 500 µM durante 25 minutos a temperatura ambiente en placas revestidas mientras se agitaba. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5, Triton X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl<sub>2</sub> 5 mM. La mezcla de reacción se retiró de la placa por lavado con PBS que contenía Tween 20 al 0,1 % (v/v). El producto de reacción fosforilado se detectó usando 0,2 µg/ml de un anticuerpo monoclonal específico de fosfotirosina (clon PY20) conjugado con peroxidasa de rábano picante junto con el sistema de sustrato de peroxidasa TMB (KPL). Tras la adición de ácido fosfórico 1 M, se cuantificó la intensidad del color del sustrato cromógeno a través de absorbancia a 450 nm. Los valores de Cl<sub>50</sub> se calcularon usando un ajuste de curva logarítmica de 4 o 5 parámetros y se proporcionan en la tabla 1.

#### Ejemplo B

##### Ensayo Omnia de TrkA y TrkB

60 La selectividad enzimática por Trk se evaluó usando reactivos de Omnia™ Kinase Assay de Invitrogen Corp. Se incubaron enzima (TrkA o TrkB de Invitrogen Corp.) y el compuesto de ensayo (diversas concentraciones) durante 10 minutos a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanco de 384 pocillos (Nunc n.º de catálogo 267462). Péptido Omnia Tyr n.º4 (para TrkA) o n.º5 (para TrkB), así como ATP, se añadieron a continuación a la placa. Las concentraciones finales fueron las siguientes: enzima 20 nM, 500 µM de ATP para ensayo de TrkA o ATP 1 mM para ensayo de TrkB, sustrato peptídico 10 µM. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5,

Triton X-100 al 0,005 % (v/v) y MgCl<sub>2</sub> 5 mM. La producción de péptido fosforilado se monitorizó de forma continua durante 70 minutos usando un lector de microplacas FlexStation II<sup>384</sup> de Molecular Devices (excitación = 360 nm; emisión = 485 nm). Las tasas iniciales se calcularon a partir de las curvas de progreso. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon a partir de estas tasas usando un ajuste de curva logarítmica de 4 o 5 parámetros.

En cada uno de los ensayos Omnia de TrkA y TrkB, los compuestos de la invención tenían un valor de CI<sub>50</sub> promedio por debajo de 1000 nM. Ciertos compuestos tenían un valor de CI<sub>50</sub> promedio por debajo de 100 nM.

Método de ensayo general de inhibición de enzima JAK cinasa

Los ensayos descritos en los ejemplos C, D, E y F para la determinación de actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 cinasa, respectivamente, utilizaban la tecnología basada en sustrato peptídico de fluorescencia de cinasa Omnia® (Invitrogen). Los componentes específicos de la mezcla de ensayo se describen en los ejemplos C, D y E. En cada uno de los ensayos descritos en los ejemplos C, D y E, El Mg<sup>2+</sup> se quela con la fosforilación del péptido Omnia por la cinasa para formar un puente entre el fluoróforo mejorado con quelación Sox y el fosfato, dando como resultado un aumento en la emisión de fluorescencia a 485 nM cuando se excita a 360 nM. Por lo tanto, las reacciones se leyeron a una excitación de 360 nm y la emisión se midió a 485 nm cada 50 segundos durante 45 minutos usando un lector de placas EnVision Multilabel de PerkinElmer.

Las condiciones de tampón finales para cada uno de los ensayos de JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2 fueron las siguientes: HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Triton X-100 al 0,01 % y DTT 1 mM.

Determinaciones de CI<sub>50</sub>:

Los compuestos se prepararon a 50x la concentración final en DMSO llevando a cabo diluciones sucesivas de 3 veces de una dilución intermedia de 500 μM o 1000 μM para dar una curva de dosificación de 10 puntos que tenía una alta dosis de 10 o 20 μM. Alícuotas de dos μl de estos se transfirieron a una placa nueva para una dilución intermedia de diez veces con tampón de ensayo. Se transfirieron luego alícuotas de cinco μl de los compuestos diluidos a 20 μl de mezclas de ensayo descritas en los Ejemplos C, D, E y F para una concentración final de DMSO del 2%. Normalmente se incluyó un patrón o compuesto de referencia en cada placa de ensayo para validar esa placa. Para cada placa, se calcularon los valores de porcentaje de control (POC) para cada pocillo de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$POC = \frac{\text{Muestra} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100.$$

donde

$\bar{X}_{\max}$  = Controles promedio sin inhibir

$\bar{X}_{\min}$  = Fondo promedio

Se estimaron las CI<sub>50</sub> a partir del POC usando un modelo logístico de 4 parámetros estándar:

$$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D},$$

donde

A = Y mínimo (asíntota inferior)

B = Y máximo (asíntota superior)

C = CE<sub>50</sub>

D = factor de la pendiente

X = Concentración de compuesto (nM)

Y = POC

La CI<sub>50</sub> se define como la concentración de inhibidor a la cual el POC es igual a 50 para la curva ajustada.

## Ejemplo C

Ensayo de inhibición de Jak1

5 Los compuestos de fórmula I se cribaron por su capacidad para inhibir Jak1 usando el método de ensayo general de inhibición de enzima, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 500  $\mu$ M, péptido Omnia® Y12 8  $\mu$ M (n° de catálogo IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) y Jak1 5 nM en un volumen total de 20  $\mu$ l. El dominio de Jak1 cinasa humana etiquetada con GST que comprende los aminoácidos 866-1154 se adquirió de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (n° de catálogo IVGN PV4774). Los resultados se muestran en la tabla 2.

10

## Ejemplo D

Ensayo de inhibición de Jak2

15 Los compuestos de fórmula I se cribaron por su capacidad para inhibir Jak2 usando el método de ensayo general de inhibición de enzima, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 500  $\mu$ M, péptido Omnia® Y7 10  $\mu$ M (n° de catálogo IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) y Jak2 4 nM en un volumen total de 20  $\mu$ l. El dominio de Jak2 cinasa humana que comprende los aminoácidos 808-1132 se adquirió de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (n° de catálogo IVGN PV4210). Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

20

## Ejemplo E

Ensayo de inhibición de Jak3

25 Los compuestos de fórmula I se cribaron por su capacidad para inhibir Jak3 usando el método de ensayo general de inhibición de enzima, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 500  $\mu$ M, péptido Omnia® Y7 10  $\mu$ M (n° de catálogo IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) y Jak3 1,5 nM en un volumen total de 20  $\mu$ l. El dominio de Jak3 cinasa humana etiquetada con GST que comprende los aminoácidos 781-1124 se adquirió de Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA (n° de catálogo IVGN PV3855). Los resultados se muestran en la tabla 2.

30

## Ejemplo F

Ensayo de inhibición de Tyk2

35 Los compuestos de fórmula I se cribaron por su capacidad para inhibir Tyk2 usando el método de ensayo general de inhibición de enzima, en el que la mezcla de ensayo contenía ATP 500  $\mu$ M, péptido Omnia® Y12 8  $\mu$ M (n° de catálogo IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) y Tyk2 1 nM en un volumen total de 20  $\mu$ l. El dominio de Tyk2 cinasa humana, que comprende los aminoácidos 886 a 1187 con 10 residuos de histidina adicionales (etiqueta de histidina) en el extremo carboxilo, se expresó y se purificó a partir de baculovirus en el propio centro en Array BioPharma Inc. (Boulder, CO). La etiqueta de histidina se escindió después de la purificación usando condiciones estándar. Los resultados se muestran en la tabla 2.

40

La tabla 1 proporciona valores de  $CI_{50}$  para compuestos de la invención cuando se ensayan en los ensayos de los ejemplos A y D. La  $CI_{50}$  de la enzima Jak2 se designó como > 1000 nM cuando no se observó >50 % de inhibición a una concentración de 1000 nM de compuesto de ensayo.

45

Tabla 1

N° de ejemplo	$CI_{50}$ de enzima TrkA (nM)	$CI_{50}$ de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
1	0,7	>1000 (39,5)
2	0,7	>1000 (19,1)
3	2,3	>1000 (10,1)
4	0,95	>1000 (18,8)
5	0,95	>1000 (14,2)
6	1,55	>1000 (12,9)
7	0,45	106,8 (90,0)
8	1,1	>1000 (25,7)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
9	3,45	>1000 (4,6)
10	1,05	>1000 (47,5)
11	777,1	>1000 (10,1)
12	238,25	>1000 (4,5)
13	0,5	>1000 (41,4)
14	0,55	470 (66,7)
15	0,6	156 (83,1)
16	0,9	>1000 (31,7)
17	2,15	>1000 (5,6)
18	38,3	>1000 (2,8)
19	74,25	>1000 (3,4)
20	0,6	257 (78,9)
21	2,95	>1000 (5,8)
22	2,1	>1000 (9,8)
23	1,1	>1000 (10,1)
24	3,6	>1000 (11,5)
25	0,4	>1000 (19,4)
26	1,3	>1000 (9,9)
27	214,5	>1000 (1,3)
28	2,8	>1000 (5,0)
29	1,3	>1000 (13,2)
30	1,95	>1000 (25,7)
31	10,6	>1000 (5,1)
32	5,3	>1000 (8,6)
33	1,5	23,4 (99,9)
34	1,1	42,3 (96,9)
35	1,2	278 (77,4)
36	2,1	>1000 (22,2)
37	1,65	>1000 (25,0)
38	1,3	>1000 (18,2)
39	0,7	>1000 (30,4)



ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
40	0,8	>1000 (41,4)
41	28,9	>1000 (6,0)
42	48,3	>1000 (7,7)
43	139	>1000 (4,2)
44	1,5	388 (71,5)
45	1,4	195 (84,0)
46	3,3	>1000 (13,8)
47	1,5	>1000 (37,3)
48	0,6	429 (72,7)
49	4,2	>1000 (17,2)
50	1,23	418 (73,7)
51	1,18	186 (82,5)
52	7,4	>1000 (9,4)
53	10,4	>1000 (8,7)
54	2,25	>1000 (23,0)
55	1	>1000 (24,1)
56	2,4	>1000 (28,0)
57	3,93	>1000 (9,7)
58	9,4	>1000 (4,7)
59	16,95	>1000 (14,5)
60	2,25	>1000 (21,1)
61	1,95	699 (54,4)
62	2,53	>1000 (35,2)
63	4,55	>1000 (33,1)
64	1,6	575 (60,3)
65	0,6	>1000 (34,1)
66	0,57	>1000 (24,7)
67	5,1	>1000 (22,3)
68	6,6	>1000 (23,0)
69	60,3	>1000 (6,0)
70	23,95	>1000 (9,0)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
71	8,65	>1000 (6,2)
72	44,35	>1000 (11,7)
73	48,55	>1000 (4,9)
74	12,6	>1000 (12,2)
75	6,95	>1000 (15,1)
76	90,05	>1000 (4,8)
77	5,37	>1000 (15,3)
78	34,85	>1000 (5,8)
79	1,3	698 (54,8)
80	1,8	869 (50,7)
81	1,15	666 (54,4)
82	2,55	>1000 (10,7)
83	1,77	>1000 (26,3)
84	21,05	>1000 (2,7)
85	9,38	>1000 (6,0)
86	26,7	>1000 (17,3)
87	16,1	>1000 (37,2)
88	6,13	>1000 (15,1)
89	3,6	>1000 (33,1)
90	0,95	472 (67,3)
91	3,2	>1000 (34,9)
92	1013,3	>1000 (0,5)
93	5,1	>1000 (34,7)
94	568,2	>1000 (4,4)
95	5,4	>1000 (19,2)
96	342,5	>1000 (4,8)
97	6,2	>1000 (6,8)
98	9,0	>1000 (23,7)
99	7,0	>1000 (45,8)
100	4,7	>1000 (13,8)
101	11,7	>1000 (26,2)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
102	5,2	>1000 (17,3)
103	87,8	>1000 (4,5)
104	83,1	>1000 (6,1)
105	25,4	>1000 (18,7)
106	7,7	>1000 (8)
107	16,4	>1000 (7,1)
108	1191,6	>1000 (2,8)
109	36,7	>1000 (-0,3)
110	37,2	>1000 (-0,5)
111	37,8	>1000 (0,1)
112	30,9	>1000 (3,2)
113	3,2	>1000 (44,6)
114	29,9	>1000 (5)
115	15,3	>1000 (12,6)
116	26,2	>1000 (4,7)
117	45,0	>1000 (-1,4)
118	22,5	>1000 (-4,5)
119	131,2	>1000 (1,7)
120	22,8	>1000 (2,3)
121	182,5	>1000 (3,7)
122	33,2	>1000 (7,4)
123	6,4	>1000 (38,8)
124	2,9	759 (53,3)
125	12,8	>1000 (6,1)
126	218,5	>1000 (-1)
127	469,8	>1000 (0,2)
128	2595,0	>1000 (1,2)
129	8,0	>1000 (25,2)
130	1,7	>1000 (27,9)
131	5,0	>1000 (14,6)
132	44,4	>1000 (3,7)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
133	16,0	>1000 (14,4)
134	7,4	>1000 (3,3)
135	142,2	>1000 (-1)
136	26,3	>1000 (4,8)
137	793,7	>1000 (3,6)
138	34,8	>1000 (10)
139	32,7	>1000 (-0,4)
140	0,9	76,7 (90,1)
141	9,4	>1000 (9,4)
142	12,7	>1000 (-0,9)
143	8,0	>1000 (7)
144	no ensayada	no ensayada
145	no ensayada	no ensayada
146	no ensayada	no ensayada
147	30,8	>1000 (0,9)
148	1,1	>1000 (44,3)
149	6,1	>1000 (10,2)
150	5,7	>1000 (8,9)
151	1,4	>1000 (35,6)
152	18,1	>1000 (7,6)
153	2,1	>1000 (33,8)
154	1,3	524 (64,4)
155	0,2	>1000 (33,3)
156	2,1	>1000 (16,1)
157	2,8	>1000 (9,6)
158	9,9	>1000 (14,4)
159	4,3	>1000 (28,9)
160	25,6	>1000 (8,5)
161	3,0	>1000 (27,4)
162	2,2	444 (66,2)
163	no ensayada	no ensayada
164	no ensayada	no ensayada
165	1,1	>1000 (26,8)
166	2,4	>1000 (13,8)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
167	2,2	>1000 (9,8)
168	1,2	>1000 (23,2)
169	0,9	759 (51,9)
170	11,6	>1000 (0,7)
171	4,7	>1000 (7,8)
172	2,5	>1000 (11)
173	1,5	>1000 (5,4)
174	16,3	>1000 (6,4)
175	12,2	>1000 (3,8)
176	27,2	>1000 (6,3)
177	1,8	>1000 (26,2)
178	2,5	>1000 (16,9)
179	8,5	>1000 (-0,2)
180	12,3	>1000 (-0,8)
181	17,1	>1000 (5,2)
182	11,3	>1000 (21,2)
183	6,9	>1000 (-0,8)
184	7,4	>1000 (11,8)
185	8,6	>1000 (11,7)
186	57,1	>1000 (10,5)
187	61,6	>1000 (9,1)
188	83,0	>1000 (9,3)
189	76,4	>1000 (4,6)
190	2,4	>1000 (28,4)
191	69,5	>1000 (4,8)
192	437,8	>1000 (0,3)
193	15,6	>1000 (8,4)
194	4,7	>1000 (31,2)
195	7,7	>1000 (16,2)
196	6,8	>1000 (10,6)
197	4,8	>1000 (3,6)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
198	242,8	>1000 (1,6)
199	3,6	>1000 (38,8)
200	12,7	>1000 (12,5)
201	71,8	>1000 (3,8)
202	19,3	>1000 (11,5)
203	no ensayada	no ensayada
204	16,6	>1000 (37)
205	14,3	>1000 (7,2)
206	3,9	>1000 (12,6)
207	33,3	>1000 (0,9)
208	1,7	>1000 (21,2)
209	17,1	>1000 (5,4)
210	3,3	>1000 (32,3)
211	4,2	>1000 (19,5)
212	38,0	>1000 (14,2)
213	6,8	>1000 (21,9)
214	8,6	>1000 (29,7)
215	15,3	>1000 (28,3)
216	3,1	670 (54)
217	5,8	551 (61,7)
218	33,9	>1000 (24,6)
219	187,7	>1000 (25,5)
220	109,9	>1000 (15,2)
221	49,3	>1000 (-1,2)
222	no ensayada	no ensayada
223	no ensayada	no ensayada
224	no ensayada	no ensayada
225	52,4	>1000 (2,7)
226	10,5	>1000 (100)
227	12,3	445,8 (62,8)
228	13,0	>1000 (31,9)
229	15,9	>1000 (34,9)
230	3,0	665,6 (53,3)

ES 2 655 899 T3

Nº de ejemplo	CI <sub>50</sub> de enzima TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de enzima Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
231	8,7	>1000 (26,6)
232	4,5	>1000 (31,9)
233	75,9	>1000 (6,7)
234	10,7	>1000 (5,3)
235	2,8	311 (73,1)
236	2,2	419 (69,1)
237	2,1	616 (51,9)
238	1,9	499 (58,9)
239	10,1	>1000 (15,5)
240	11,3	no ensayada
241	21,8	no ensayada
242	8,9	no ensayada
244	38,2	no ensayada

5 Los compuestos representativos de la invención se analizaron en los cuatro ensayos de enzimas Jak cinasa descritos en los ejemplos C, D, E y F. Los valores de CI<sub>50</sub> se muestran en la tabla 2. Se descubrió que estos compuestos son incluso más selectivos para inhibir la actividad de TrkA cinasa respecto a inhibir la actividad de Jak1, Jak3 y Tyk2 cinasa que respecto a inhibir Jak2.

Tabla 2

Nº de ej.	CI <sub>50</sub> de TrkA (nM)	CI <sub>50</sub> de Jak1 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)	CI <sub>50</sub> de Jak2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)	CI <sub>50</sub> de Jak3 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)	CI <sub>50</sub> de Tyk2 (nM) (% de inhibición a 1000 nM)
30	1,9	>1000 (13,4)	>1000 (30,4)	>1000 (2,9)	>1000 (11,3)
52	7,4	>1000 (8,6)	>1000 (13,0)	>1000 (0,8)	>1000 (13,8)
140	0,9	546 (64,2)	76,7 (98,5)	>1000 (20,2)	>1000 (34,8)
93	5,1	>1000 (19,7)	>1000 (42,2)	>1000 (10,6)	>1000 (17,2)
106	7,6	>1000 (8,2)	>1000 (21,0)	>1000 (9,7)	>1000 (14,8)
114	17,1	>1000 (10,9)	>1000 (15,6)	>1000 (8,5)	>1000 (11,4)
181	29,8	>1000 (12,8)	>1000 (18,1)	>1000 (8,9)	>1000 (10,7)
91	3,2	>1000 (20,3)	>1000 (42,1)	>1000 (8,3)	>1000 (14,8)
123	6,3	>1000 (22,0)	>1000 (49,1)	>1000 (8,9)	>1000 (14,4)
124	2,9	>1000 (36,4)	759 (72,3)	>1000 (7,2)	>1000 (16,2)
190	2,4	>1000 (14,3)	>1000 (33,9)	>1000 (7,2)	>1000 (13,4)
98	9,0	>1000 (8,8)	>1000 (27,8)	>1000 (5,5)	>1000 (9,2)
194	4,6	>1000 (7,4)	>1000 (37,6)	>1000 (2,6)	>1000 (8,1)

## Preparación A

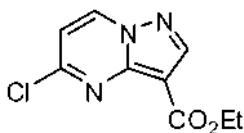
5 (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Etapa A: Preparación de 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una solución de pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 116,8 mmol) y (-)-esparteína (32,9, 140 mmol) en MTBE (360 ml) se enfrió a -78 °C y se introdujo gota a gota sec-BuLi (100 ml), 140 mmol, 1,4 M en ciclohexano) mediante una cánula, manteniendo la temperatura interna bajo -70 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución de ZnCl<sub>2</sub> (93,4 ml, 93,4 mmol, 1 M en Et<sub>2</sub>O) con agitación rápida, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La suspensión ligera resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó secuencialmente con 2-bromo-1,4-difluorobenceno (14,5 ml, 128 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,31 g, 5,8 mmol) y f-Bu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub> (2,03 g, 7,0 mmol) en una porción. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado (10,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con Et<sub>2</sub>O (1 l). El filtrado se lavó con una solución de AHCl acuosa 1 M (0,5 l) y salmuera. La capa orgánica se filtró y se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 5-10%/hexanos para dar el producto 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (23,9 g, rendimiento del 72%).

Etapa B: Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. A 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (23,9 g, 84,4 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (56,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió éter (200 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró, produciendo la sal de clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17,2 g). Para obtener la base libre, el producto de sal de HCl se dispersó en una mezcla de EtOAc (200 ml) y solución de NaOH (100 ml, 2 N ac.). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado en forma de un líquido (13,2 g, rendimiento del 85%).

El exceso enantiomérico (% de e.e.) de (R)-2-(2,5-difluorofenil)piridina se determinó como se indica a continuación: A una solución en etanol de (R)-2-(2,5-difluorofenil)piridina se le añadió un exceso de N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina amida (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se analizó por HPLC (columna YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm 3 μm 120 Å; fase móvil: 5-95 % de disolvente B en A; disolvente A: H<sub>2</sub>O/iPrOH al 1 %/acetato amónico 10 mM, y el disolvente B: ACN/iPrOH al 1 %/acetato amónico 10 mM; caudal: 2 ml/min). El exceso enantiomérico (% de e.e.) se determinó a partir de las áreas pico de los dos derivados diastereoméricos formados. Se preparó un patrón racémico 1:1 de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el presente documento, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina con (rac)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. Se determinó que el % de e.e. del compuesto del título obtenido tal como se ha descrito anteriormente es > 93%.

## Preparación B

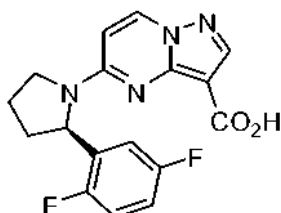
45 5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo

Etapa A: Preparación de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Se mezclaron 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (25,0 g, 161 mmol) y 3-etoxiacrilato de (E)-etilo (35,8 ml, 242 mmol) en DMF (537 ml). Se añadió carbonato de cesio (78,7 g, 242 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HOAc a pH 4. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y EtOAc, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido esponjoso de color blanco. Se obtuvo material adicional mediante un tratamiento final en medio acuoso. El filtrado se concentró para retirar el DMF, se diluyó en EtOAc (500 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. El precipitado resultante en la capa de EtOAc se filtró y se lavó con agua y EtOAc para obtener un producto adicional. Los sólidos se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (33,3 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. MS (apci) m/z = 206,2 (M-H).



Etapa B: Preparación de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Se suspendió 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (22,7 g, 110 mmol) en tricloruro de fosforilo (100 ml) y se calentó a reflujo. Después de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró para retirar el exceso de  $\text{POCl}_3$ . El residuo se diluyó en DCM (100 ml) y se añadió lentamente a un matraz que contenía hielo-agua. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (24,2 g, rendimiento del 97,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (apci)  $m/z = 225,9$  (M+H).

#### Preparación C

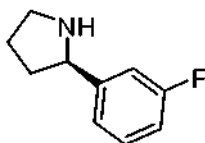


#### Ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 2,00 g, 8,86 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A, 1,62 g, 8,86 mmol), diisopropiletilamina (3,09 ml, 17,7 mmol) y butan-1-ol (2,95 ml, 8,86 mmol) se calentó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). El sólido no disuelto se filtró y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (2,13 g). La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La solución se filtró y se concentró para proporcionar un sólido adicional que se purificó por cromatografía en sílice usando elución en gradiente del 50-100% de EtOAc/hexanos. Esto proporcionó el compuesto del título (0,50 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento combinado fue 2,63 g, 79,7 %. MS (apci)  $m/z = 373,1$  (M+H).

Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se suspendió 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (2,13 g, 5,72 mmol) en EtOH (28,6 ml) y se calentó a 90 °C durante 20 min (homogéneo). Se añadió LiOH 1 M ac. (11,4 ml, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 15 horas a 90 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc para retirar cualquier material de partida sin reaccionar. Después, la capa acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl acuoso 2 N. Después de extraer con DCM y EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,82 g, rendimiento del 92,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (apci)  $m/z = 345,0$  (M+H).

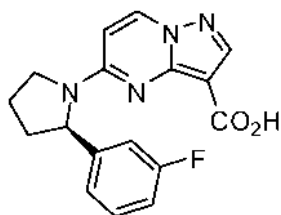
#### Preparación D



#### (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina

Se preparó mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 1-bromo-3-fluorobenceno en la Etapa A. MS (apci)  $m/z = 166,0$  (M+H). Se determinó que el % de e.e. del compuesto del título es del 94 %.

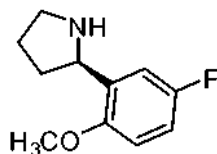
## Preparación E

5 Ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se preparó de acuerdo con el método de la Preparación C, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en la Etapa con (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina. MS (apci) m/z = 355,0 (M+H).

10 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se suspendió 5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,76 g, 2,14 mmol) en EtOH (10,7 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 minutos (homogéneo). Se añadió LiOH 1 M acuoso (4,29 ml, 4,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 15 horas a 90 °C. Después de enfriar, la mezcla de  
15 reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc para retirar cualquier material de partida sin reaccionar. Después, la capa acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl acuoso 2 N. Después de extraer con DCM y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,60 g, rendimiento del 85,7 %) en  
20 forma de un sólido vítreo de color amarillo. MS (apci) m/z = 327,0 (M+H).

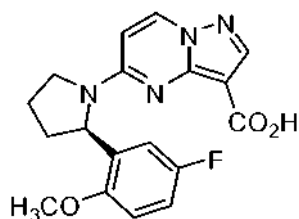
## Preparación F

25 (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina

Se preparó mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno en la Etapa A. MS (apci) m/z = 196,1 (M+H). Se determinó que el % de e.e. del compuesto del título es >99 %.

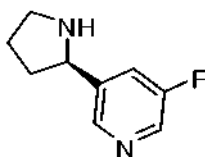
30

## Preparación G

35 Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

En un tubo cerrado herméticamente, 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 500 mg, 2,22 mmol), sal de clorhidrato de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (513 mg, 2,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,774 ml, 4,43 mmol) se combinaron en isopropanol (2 ml) y se calentaron a 160 °C durante 3 días. Se añadieron  
40 NaOH 2 N (6 ml) y MeOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, seguido de calentamiento a 40 °C durante 3 horas. La reacción se concentró parcialmente, se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa eluyendo con el 0-60% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (254 mg, rendimiento del 32,2%). MS (apci) m/z  
45 = 357,0 (M+H).

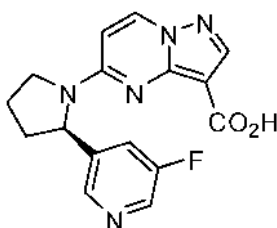
## Preparación H

5 (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina

Se preparó mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 3-bromo-5-fluoropiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 167,1 (M+H). Se determinó que el % de e.e. del compuesto del título es del 92%.

10

## Preparación I

15 Ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. 5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B; 0,50 g, 2,22 mmol), diclorhidrato de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (0,53 g, 2,22 mmol) y diisopropiletilamina (1,46 ml, 8,86 mmol) se combinaron en isopropanol (2 ml) y se calentaron a 95 °C durante 70 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con el 0-50% de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (540 mg, rendimiento del 68,6%). MS (apci) m/z = 356,0 (M+H).

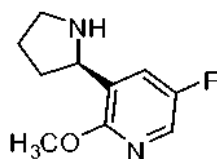
20

Etapa B: Preparación de ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se disolvió 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,540 g, 1,52 mmol) en MeOH (20 ml) y se trató con NaOH 1 N (13 ml). Después de agitar durante 5 días, se añadió ácido cítrico (sólido) para acidificar la mezcla a pH 4-5. Se añadió NaCl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron para proporcionar ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,49 g, rendimiento del 99%). MS (apci) m/z = 328,0 (M+H).

25

30

## Preparación J

35 (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

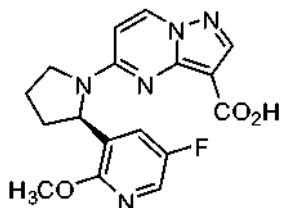
Etapa A: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina. Se combinaron 3-bromo-5-fluoropiridin-2(1H)-ona (10,0 g, 52,1 mmol) y Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,0 g, 36,5 mmol) en tolueno (100 ml) y se añadió yodometano (3,89 ml, 62,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con tolueno. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (4,70 g, 43,8%) en forma de un aceite transparente.

40

Etapa B: Preparación de (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina. Se preparó mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 197,1 (M+H). Se determinó que el % de e.e. del compuesto del título es del 98 %.

45

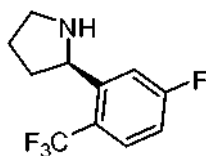
## Preparación K

5 Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. 5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 0,75 g, 3,32 mmol), diclorhidrato de (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina (0,984 g, 3,66 mmol), diisopropiltilamina (2,32 ml, 13,3 mmol) y n-butanol (1,11 ml) se calentaron a 90 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la mezcla se lavó con agua, salmuera y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color naranja oscuro. El aceite se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 50-80% de EtOAc/Hexano, para proporcionar 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,72 g, 56,2 %) en forma de una espuma de color amarillo. MS (apci) m/z = 386,0 (M+H).

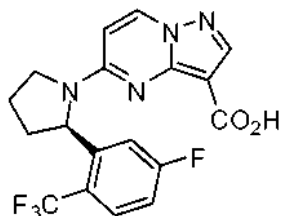
Etapa B: Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. A una suspensión de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,72 g, 1,868 mmol) en MeOH (9,34 ml) se le añadió LiOH 1 N (3,74 ml, 3,74 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 15 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó en agua. Después de la acidificación con ácido cítrico (sólido), la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,67 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (apci) m/z = 357,9 (M+H).

## Preparación L

30 (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

Se preparó mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno en la Etapa A. MS (apci) m/z = 234,1 (M+H). Se determinó que el % de e.e. del compuesto del título es del 90 %.

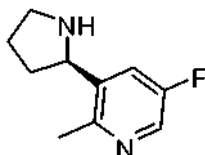
## Preparación M

40 Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. 5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 0,51 g, 2,26 mmol), sal de clorhidrato de (R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina (0,610 g, 2,26 mmol) y diisopropiltilamina (1,12 ml, 6,78 mmol) se suspendieron en isopropanol (2,5 ml) y se calentaron a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con el 0-75% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título (0,92 g, rendimiento del 96,4%). MS (apci) m/z = 423,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de ácido 5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se combinó 5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,92 g, 2,2 mmol) con NaOH 1 N (25 ml) y MeOH (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, seguido de calentamiento a 40 °C hasta completar. Se añadió ácido cítrico (sólido) hasta que la mezcla estuvo a pH 4-5. Se añadió salmuera (10 ml) y la esto se extrajo con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa eluyendo con el 0-60% de acetonitrilo/agua para producir ácido 5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,45 g, 52%). MS (apci) m/z = 395,0 (M+H).

10 Preparación N

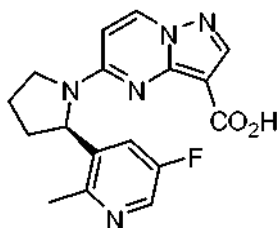


15 (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina

Etapa A: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-metilpiridina: 2,3-Dibromo-5-fluoropiridina (5,0 g, 19,6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,13 g, 0,98 mmol) y ácido metilborónico (3,52 g, 58,9 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y luego se trataron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,13, 58,9 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se purgó con N<sub>2</sub> y luego se calentó a 110 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 16 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con el 1-3% de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, rendimiento del 32%). MS (apci) m/z = 190,2 (M+).

Etapa B: Preparación de (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina: Se preparó mediante el método de la Preparación A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con 3-bromo-5-fluoro-2-metilpiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 181,1 (M+H).

30 Preparación O

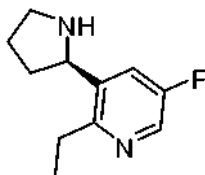


35 Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una solución de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A, 372 mg, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (874 mg, 1,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se trató con DIEA (1,57 ml, 8,99 mmol) y diclorhidrato de (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina (455 mg, 1,80 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se repartió entre ácido cítrico al 10% (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (30 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con el 1% de MeOH/DCM para proporcionar el producto en forma de una espuma de color blanco (480 mg, rendimiento del 72%). MS (apci) m/z = 370,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico: A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (480 mg, 1,3 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF:MeOH:agua (30 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (164 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a 1/3 de volumen, se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (381 mg, rendimiento del 86%). MS (apci) m/z = 342,0 (M+H).

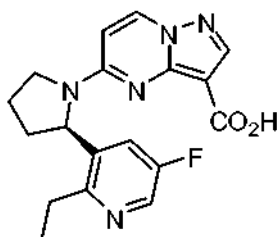
## Preparación P

(R)-2-etil-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina

5 Se preparó mediante el método de la Preparación N, sustituyendo ácido metilborónico con ácido etilborónico en la Etapa A. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

## Preparación Q

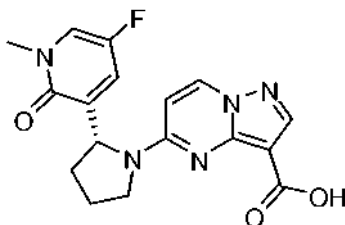
10

Ácido (R)-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

15 Se preparó mediante el método de la Preparación O, sustituyendo diclorhidrato de (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina con diclorhidrato de (R)-2-etil-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 356,0 (M+H).

## Preparación R

20

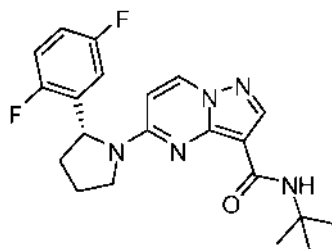
Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

25 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. A una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (1,0 g, 2,60 mmol, Preparación K, Etapa A) y AcOH (7,44 ml, 130 mmol) se le añadió HBr (4,76 ml, 33% en peso en ácido acético, 26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un 2-3% de MeOH/DCM para producir el producto del título (0,73 g, 76%). MS (apci) m/z = 372,0 (M+H).

35 Etapa B: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. A una suspensión de 5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,73 g, 1,97 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió LiH (20 mg, 2,36 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de Mel (0,56 g, 3,93 mmol) en DMF (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se enfrió rápidamente con agua con hielo (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con un 2,5% de MeOH/DCM para producir el producto del título (0,64 g, 85%). MS (apci) m/z = 386,0 (M+H).

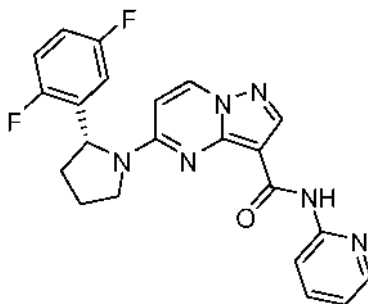
45 Etapa C: Preparación de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación K, Etapa B usando 5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo para producir el compuesto del título (0,571 g, rendimiento del 96%). MS (apci) m/z = 358,0 (M+H).

## Ejemplo 1

5 (R)-N-terc-butil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

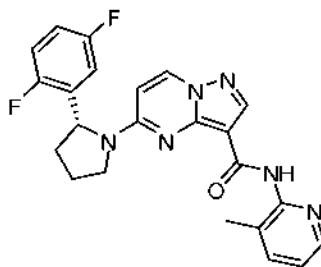
10 A una solución de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C, 20,0 mg, 0,058 mmol) y HATU (24,3 mg, 0,064 mmol) en DMF seco (0,4 ml) se le añadió terc-butilamina (12,7 mg, 0,174 mmol) seguida de diisopropiletilamina (22,5 mg, 0,174 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 horas y se añadió a H<sub>2</sub>O (3 ml) y se mezcló. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con HCl 1 M, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se eluyó a través de una columna de SPE SiOH eluyendo en primer lugar con el 50% de EtOAc-hexanos y después con EtOAc. La mezcla de EtOAc se concentró y el vidrio incoloro residual se trató con hexanos para dar una suspensión de color blanco. Los hexanos se retiraron y el sólido se lavó con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 90%). MS (apci) m/z = 400,1 (M+H).

## Ejemplo 2

20 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, usando 2-aminopiridina (2 equivalentes) calentando a 90 °C durante 7 horas. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (50% de EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 45%). MS (apci) m/z = 421,1 (M+H).

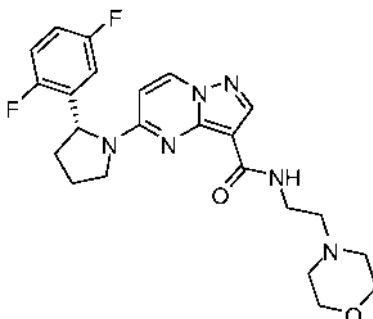
## Ejemplo 3

30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(3-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

35 A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C, 25,0 mg, 0,072 mmol) en CCl<sub>4</sub> (1,0 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a una espuma quebradiza. La espuma se disolvió en piridina (2 ml), se añadió 2-amino-3-metil-piridina (9,3 mg, 0,086 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la piridina se evaporó. El residuo se repartió en NaOH 1 M y EtOAc, se mezcló y la capa de EtOAc se retiró. La capa acuosa se

extrajo con EtOAc y las fracciones de EtOAc combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, NaCl saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró, y el sólido resultante se lavó con Et<sub>2</sub>O seco para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 29%). MS (apci) m/z = 435,1 (M+H).

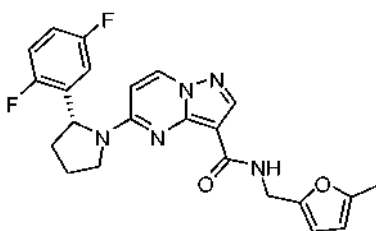
5 Ejemplo 4



10 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolinoetil)pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 2-morfolinoetanamina (1,5 equiv). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, H<sub>2</sub>O, NaCl saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró a través de una columna de SPE SiOH eluyendo en primer lugar con EtOAc y después con un 10% de MeOH/EtOAc. La mezcla de MeOH/EtOAc se concentró y el vidrio incoloro residual se trituró con hexanos para dar un precipitado fino de color blanco. El disolvente se decantó y el sólido se lavó con hexanos y se secó al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79%). MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).

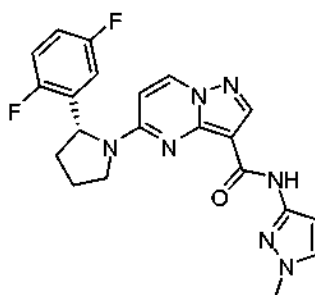
20 Ejemplo 5



25 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((5-metilfuran-2-il)metil)pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando (5-metilfuran-2-il)metanamina (1,5 equiv.) La solución de EtOAc seca se filtró a través de un tapón de Celite compacto y se concentró. El vidrio incoloro residual se trató con Et<sub>2</sub>O hasta que se disolvió y después se diluyó con hexanos para dar una suspensión de color blanco. Los disolventes se decantaron, el sólido se lavó con hexanos y se secó al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 43%). MS (apci) m/z = 438,1 (M+H).

30 Ejemplo 6



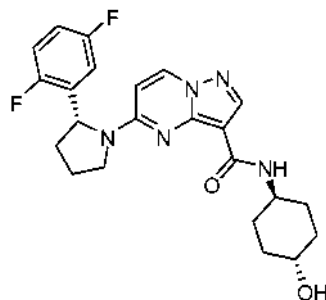
35



(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

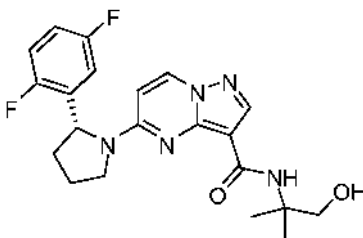
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 3 usando 1-metil-1H-pirazol-3-amina (1,5 equiv) a temperatura ambiente durante 64 horas. La solución de EtOAc en bruto se eluyó a través de una columna de SPE SiOH (elución con EtOAc) y se concentró. El sólido de color blanco residual se lavó con el 10% de Et<sub>2</sub>O-hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 47%). MS (apci) m/z = 424,1 (M+H).

## Ejemplo 7

5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

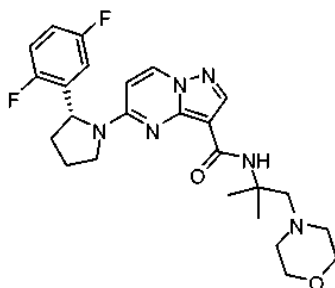
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando trans-4-aminociclohexanol (1,5 equiv). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, H<sub>2</sub>O, NaCl saturado y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró a través de un tapón de Celite, se concentró y el vidrio incoloro residual se trató con hexanos para dar una suspensión de color blanco. Los hexanos se decantaron y el sólido se lavó con hexanos y se secó al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 86%). MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

## Ejemplo 8

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 3 usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol (4 equiv.). En este caso, la amina se añadió al cloruro de ácido en bruto en THF a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 horas, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó la temperatura ambiente después de 1-2 horas. La mezcla de reacción se repartió en H<sub>2</sub>O y un 50% de EtOAc-hexanos. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con un 50% de EtOAc-hexanos. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 M, H<sub>2</sub>O y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se eluyó a través de una columna de SPE SiOH eluyendo en primer lugar con un 50% de EtOAc-hexanos y después con EtOAc. La mezcla de EtOAc se concentró y el vidrio incoloro residual se disolvió en Et<sub>2</sub>O. Se añadió hexano y la suspensión de color blanco resultante se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 57%). MS (apci) m/z = 416,1 (M+H).

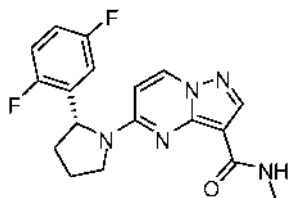
## Ejemplo 9



(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

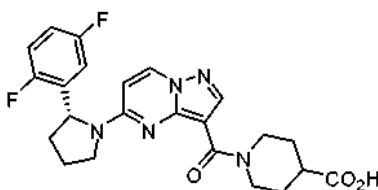
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 4 usando 2-metil-1-morfolinopropan-2-amina (1,5 equiv). El compuesto se aisló en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía en SiO<sub>2</sub> usando EtOAc para elución (rendimiento del 83%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

## Ejemplo 10

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo terc-butilamina con metilamina, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento del 83%). MS (apci) m/z = 358,1 (M+H).

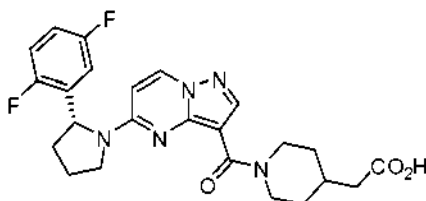
## Ejemplo 11

Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidina-4-carboxílico

Etapa A: Preparación de 1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol [1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidina-4-carboxilato de (R)-etilo Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo terc-butilamina con piperidina-4-carboxilato de etilo. El material en bruto se purificó por placa de TLC preparativa, eluyendo en primer lugar con EtOAc y después con un 10% de MeOH/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (49 mg, rendimiento del 88%). MS (apci) m/z = 484,1 (M+H).

Etapa B: Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidina-4-carboxílico: Se disolvió 1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidina-4-carboxilato de (R)-etilo (49 mg, 0,10 mmol) en 1:1 THF/MeOH (1,0 ml) y se añadió LiOH 1 M (0,20 ml, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó en agua y la mezcla se acidificó con HCl 2 N. La mezcla se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con hexanos y la suspensión de color blanco resultante se concentró para dar el producto final (43 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

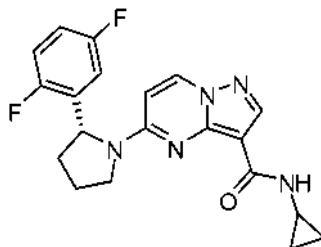
## Ejemplo 12

Ácido (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidin-4-il)acético

Etapa A: Preparación de 2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidin-4-il)acetato de (R)-etilo: Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 11, sustituyendo piperidina-4-carboxilato de etilo con 2-(piperidin-4-il)acetato de etilo en la etapa A (48 mg, rendimiento del 83%). MS (apci) m/z = 498,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de ácido (R)-2-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidin-4-il)acético. Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 11 Etapa B para proporcionar el producto final (30 mg, rendimiento del 66%) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 470,1 (M+H).

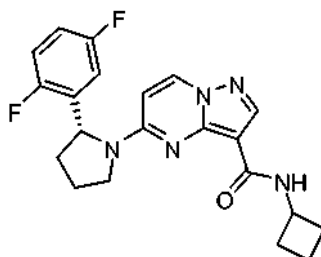
## 5 Ejemplo 13



(R)-N-ciclopropil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

10 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con ciclopropanamina. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc y después un 10% de MeOH/EtOAc para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (28 mg, rendimiento del 63%). MS (apci) m/z = 384,1 (M+H).

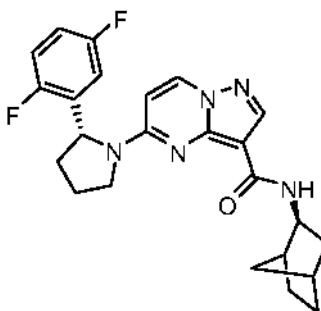
## 15 Ejemplo 14



20 (R)-N-ciclobutil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

25 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con ciclobutanamina, para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (41 mg, rendimiento del 88%). MS (apci) m/z = 398,1 (M+H).

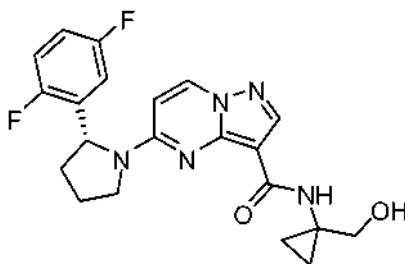
## Ejemplo 15



30 N-((2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

35 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo terc-butilamina con (2R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-amina. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con el 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 mg, rendimiento del 92%). MS (apci) m/z = 438,2 (M+H).

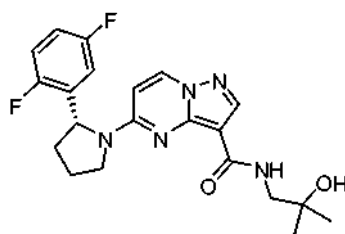
## Ejemplo 16

5 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 8, usando (1-aminociclopropil)metanol (1,5 equiv.) en el procedimiento descrito para el Ejemplo 8. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 35%). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

10

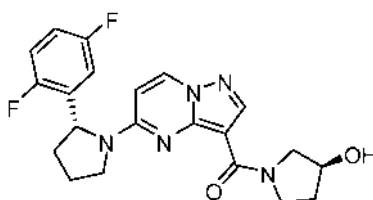
## Ejemplo 17

15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 8, usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol (4,0 equiv.). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 62%). MS (apci) m/z = 416,1 (M+H).

20

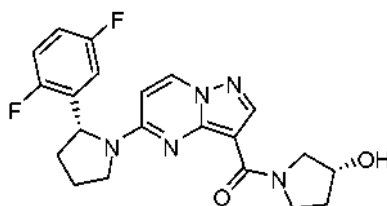
## Ejemplo 18

25 (5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando (S)-pirrolidin-3-ol (2,0 equiv.). La mezcla de EtOAc se concentró y el vidrio incoloro residual se disolvió en EtOAc. Se añadieron hexanos y la suspensión de color blanco resultante se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 42%). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

30

## Ejemplo 19

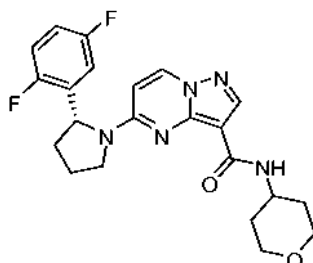


35

(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona

Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 18 usando (R)-pirrolidin-3-ol (2,0 equiv). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 99%). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

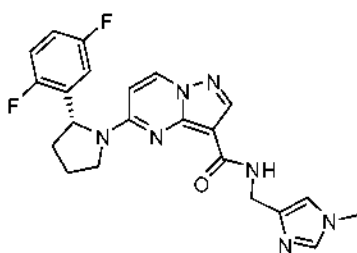
5  
Ejemplo 20

10 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, usando tetrahydro-2H-piran-4-amina (2,0 equiv.). La mezcla de EtOAc se concentró y el vidrio incoloro residual se disolvió en EtOAc. Se añadieron hexanos y la suspensión de color blanco resultante se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 68%). MS (apci) m/z = 428,1 (M+H).

15

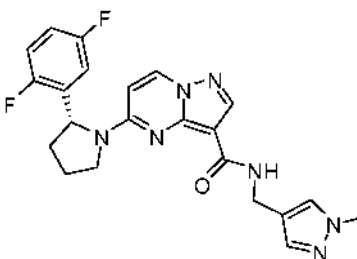
Ejemplo 21

20 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con (1-metil-1H-imidazol-4-il)metanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, rendimiento del 43%). MS (apci) m/z = 438,1 (M+H).

25

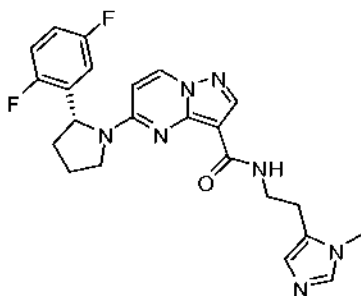
Ejemplo 22

30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento del 67%). MS (apci) m/z = 438,1 (M+H).

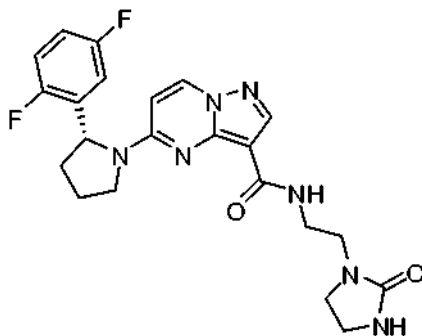
35

## Ejemplo 23

5 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

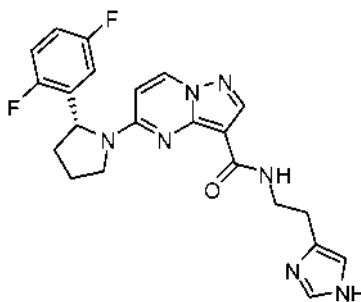
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanamina. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, rendimiento del 49%). MS (apci) m/z = 452,2 (M+H).

## Ejemplo 24

15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

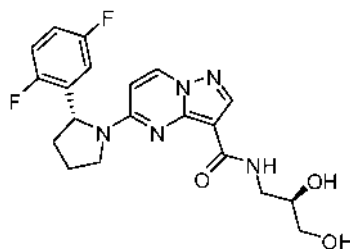
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo terc-butilamina con 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 43%). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

## Ejemplo 25

25 (R)-N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

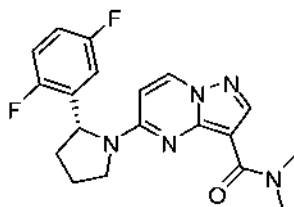
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo terc-butilamina con histamina. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, rendimiento del 34%). MS (apci) m/z = 438,2 (M+H).

## Ejemplo 26

5 5((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2,3-dihidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

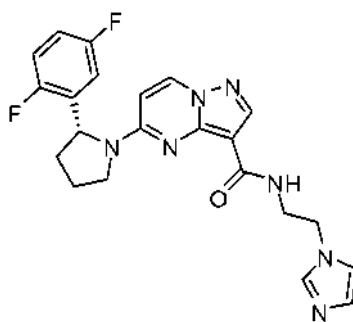
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo terc-butilamina con (R)-3-aminopropano-1,2-diol. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando EtOAc y después un 10% de MeOH/EtOAc para elución para proporcionar el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 39%) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 418,1 (M+H).

## Ejemplo 27

15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con dimetilamina. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc y después un 10% de MeOH/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 19%) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 372,1 (M+H).

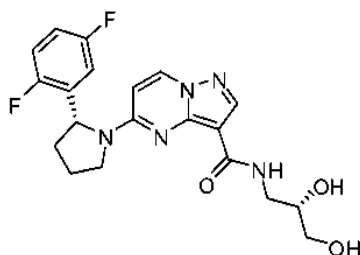
## Ejemplo 28

25 (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con dibromhidrato de 2-(1H-imidazol-1-il)etanamina. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con el 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, rendimiento del 57%). MS (apci) m/z = 438,1 (M+H).

## Ejemplo 29

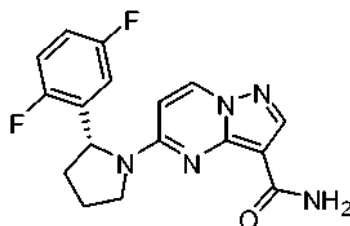
35



5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Una mezcla de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C, 400 mg, 1,16 mmol), HATU (486 mg, 1,28 mmol) y (S)-3-aminopropano-1,2-diol (318 mg, 3,49 mmol) en DMF seco (3,0 ml) se agitó durante 1-2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió diisopropiletilamina (DIEA) (0,62 ml, 3,49 mmol) y la reacción se purgó con N<sub>2</sub>, se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió a H<sub>2</sub>O (15 ml), se mezcló y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>/carbón activado. La solución se eluyó a través de una columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo en primer lugar con EtOAc y después con un 10% de MeOH/EtOAc. La mezcla del 10% de MeOH/EtOAc se concentró y el vidrio incoloro residual se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió hexano y la suspensión de color blanco resultante se sonicó y se concentró para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (205 mg, 42%). MS (apci) m/z = 418,1 (M+H).

15 Ejemplo 30



(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

20 Etapa A: Preparación de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo. A una mezcla de 5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilo (2,70 g, 25,0 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,3 g, 50,0 mmol) en DMF seco (70 ml) se le añadió 3-etoxiacrilato de etilo (5,41 g, 37,5 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se vertió en H<sub>2</sub>O desionizada (150 ml). La solución acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl concentrado lentamente con mezcla a pH = 3,5. El precipitado resultante se recogió, se lavó con H<sub>2</sub>O seguido por Et<sub>2</sub>O. El sólido se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un polvo de color beige claro (3,87 g, 97%). MS (apci) m/z = 159,0 (M-1).

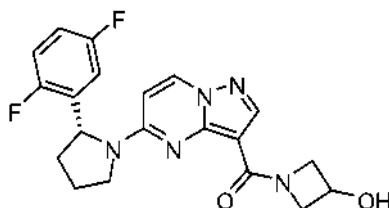
30 Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo. Se cargó un matraz con el producto de la Etapa A (2,80 g, 17,5 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (9,28 g, 21,0 mmol) y DMF seco (35 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos y (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A, 3,84 g, 21,0 mmol) y diisopropiletilamina (6,78 g, 62,5 mmol) se añadieron secuencialmente (emisión de calor leve). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en H<sub>2</sub>O (175 ml). La mezcla se extrajo con un 50% de EtOAc-hexanos y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1 M, H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>/carbón activado y se filtró a través de un corto tapón de SiO<sub>2</sub> (embudo fritado de 350 ml de recorrido, 1/4 lleno de SiO<sub>2</sub>, rematado con una capa de MgSO<sub>4</sub>) usando un 50% de EtOAc-hexanos para elución. La solución se concentró para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco quebradiza que se aplastó a un sólido de color blanco fluido y se secó al vacío (5,50 g, 97%). MS (apci) m/z = 326,2 (M+H).

45 Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. El producto de la Etapa B (3,00 g, 8,85 mmol) se añadió en pequeñas porciones durante 5 minutos a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (homogénea después de 5 minutos). La solución se añadió lentamente a H<sub>2</sub>O enfriada (300 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las porciones de EtOAc combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y NaCl saturado. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub>/carbón activado, se filtró a través de una almohadilla de Celite compacta y se concentró para dar una espuma de color blanco. La espuma se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mínimo y se añadió hexano para inducir la formación de un precipitado de color blanco. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco fluido después de secar al vacío (2,80 g, 92%). MS (apci) m/z = 344,1 (M+H).

50

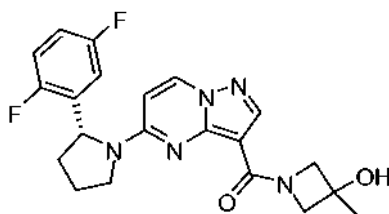


## Ejemplo 31

5 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona

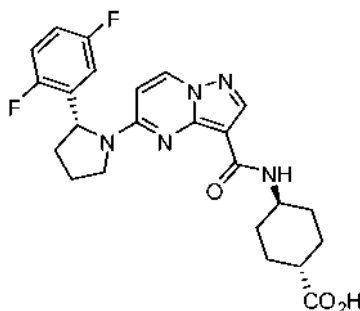
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, usando clorhidrato de acetidin-3-ol (2,0 equiv.). En este caso, la solución de EtOAc seco se eluyó a través de una columna de SPE SiOH eluyendo en primer lugar con EtOAc y después con un 10% de MeOH-EtOAc. La mezcla de MeOH-EtOAc se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 43%). MS (apci) m/z = 400,0 (M+H).

## Ejemplo 32

15 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, usando trifluoroacetato de 3-metilacetidin-3-ol (2,0 equiv.). La solución de EtOAc seco se eluyó a través de una columna de SPE SiOH eluyendo en primer lugar con EtOAc y después con un 10% de MeOH-EtOAc. La mezcla de MeOH-EtOAc se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 71%). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

## 25 Ejemplo 33

30 Ácido trans-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexanocarboxílico

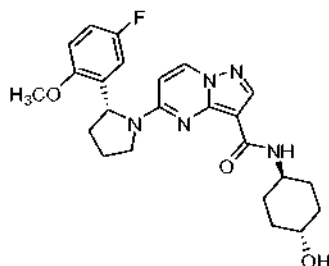
Etapa A: Preparación de clorhidrato de (trans)-metil 4-aminociclohexanocarboxilato. Se suspendió ácido (trans)-4-aminociclohexanocarboxílico (200 mg, 1,40 mmol) en MeOH (5,5 ml) y se enfrió a -10 °C. A esto se le añadió SOCl<sub>2</sub> (204 µl, 2,79 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 96,1 %). MS (apci) m/z = 158,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (trans)-metilo. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con clorhidrato de 4-aminociclohexanocarboxilato de (trans)-metilo. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando EtOAc y después un 10% de MeOH/EtOAc para

elución para proporcionar el compuesto del título (38 mg, rendimiento del 91%) en forma de un aceite incoloro. MS (apci)  $m/z = 484,1$  (M+H).

Etapa C: Preparación de ácido (trans)-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexanocarboxílico. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 11, etapa B para proporcionar el compuesto del título (29 mg, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci)  $m/z = 4701$  (M+H).

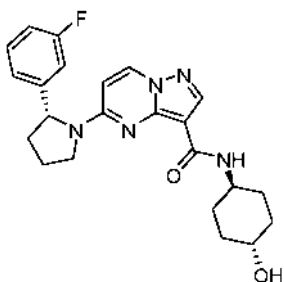
Ejemplo 34



5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación G) y (*trans*)-4-aminociclohexanol. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un 0-60% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, rendimiento del 97%). MS (apci)  $m/z = 454,1$  (M+H).

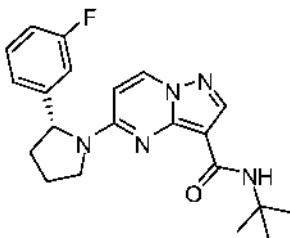
Ejemplo 35



5-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación E) y (*trans*)-4-aminociclohexanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, rendimiento del 62%). MS (apci)  $m/z = 424,1$  (M+H).

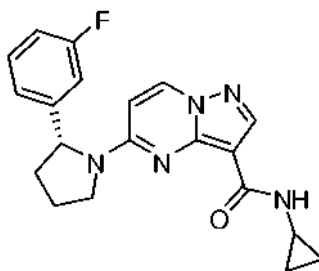
Ejemplo 36



(R)-N-terc-butil-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación E) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33 mg, rendimiento del 74%). MS (apci)  $m/z = 382,1$  (M+H).

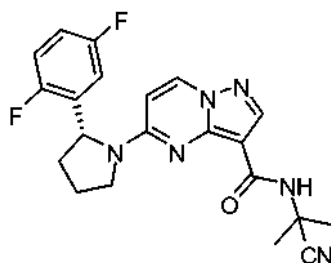
## Ejemplo 37

5 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación E) y ciclopropilamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 54%). MS (apci) m/z = 366,1 (M+H).

10

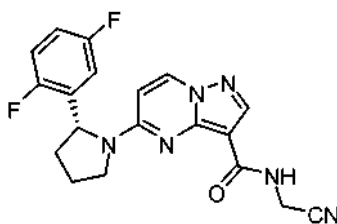
## Ejemplo 38

15 (R)-N-(2-cianopropan-2-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con 2-amino-2-metilpropanonitrilo. El material en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando EtOAc y después un 10% de MeOH/EtOAc para elución para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 41%) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 411,1 (M+H).

20

## Ejemplo 39



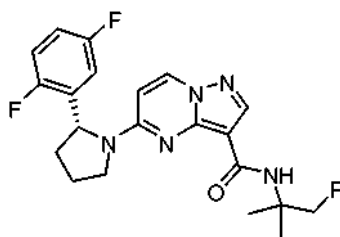
25

25 (R)-N-(cianometil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con 2-aminoacetronitrilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (31 mg, rendimiento del 94%). MS (apci) m/z = 383,0 (M+H).

30

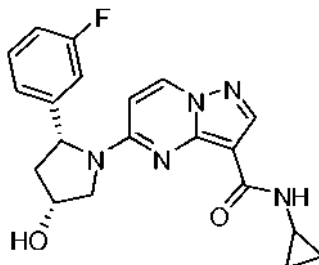
## Ejemplo 40



(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo terc-butilamina con 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, rendimiento del 84%). MS (apci) m/z = 418,0 (M+H).

## Ejemplo 41

N-ciclopropil-5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-clorobutanonitrilo. Se mezclaron terc-butildimetilsililoxycarbonitrilo (20,0 g, 142 mmol), (R)-2-(clorometil)oxirano (13,1 g, 142 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (0,380 g, 1,42 mmol) y se calentaron a 100 °C durante 15 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla en bruto se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 5% de EtOAc/hexanos para proporcionar (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-clorobutanonitrilo (17,9 g, 54%) en forma de un aceite transparente.

Etapa B: Preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol. Se añadió lentamente bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (203 ml, 102 mmol, 0,5 M en éter) mediante una jeringa a una solución de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-clorobutanonitrilo (9,50 g, 40,6 mmol) en MTBE (120 ml). La reacción se agitó durante dos horas y se añadió lentamente DME (35 ml) durante 15 minutos, seguido de EtOH (23 ml). Después de agitar durante una noche, se añadieron salmuera (50 ml) y NaOH 1 M (50 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc. El filtrado se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se filtró a través de papel separador de fases y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 294,2 (M+H).

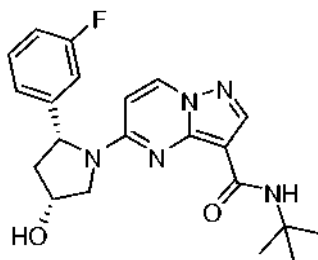
Etapa C: Preparación de (2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina. Se disolvió (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(3-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6,21 g, 21,2 mmol) en metanol (100 ml) y AcOH (10 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y el borohidruro sódico (2,00 g, 52,9 mmol) se añadió lentamente en pequeñas porciones. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y NaOH 1 N. Se añadieron gránulos de NaOH adicionales para basificar la capa acuosa. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 5% de MeOH/EtOAc para proporcionar (2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina (4,82 g, 77,1 %) en forma de un aceite de color marrón. MS (apci) m/z = 296,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-((2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Se preparó de acuerdo con el método de la Preparación C, usando (2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 485,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de ácido 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se suspendió 5-((2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato (205 mg, 0,422 mmol) en EtOH (2,0 ml) y se añadió LiOH 1 M (0,845 ml, 0,845 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se añadió otra porción de LiOH 1 M (0,845 ml, 0,845 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó en agua y la mezcla se trató con HCl 2 N hasta conseguir un pH 1. La mezcla se extrajo con DCM y EtOAc y los extractos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (124 mg, 86%) en forma de un sólido de color naranja claro.

Etapa F: Preparación de N-ciclopropil-5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y sustituyendo terc-butilamina con ciclopropilamina para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 66%). MS (apci) m/z = 382,1 (M+H).

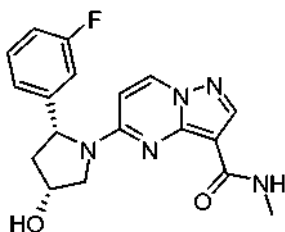
## Ejemplo 42

5 N-terc-butil-5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y terc-butilamina para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (24 mg, rendimiento del 100%). MS (apci) m/z = 398,1 (M+H).

10

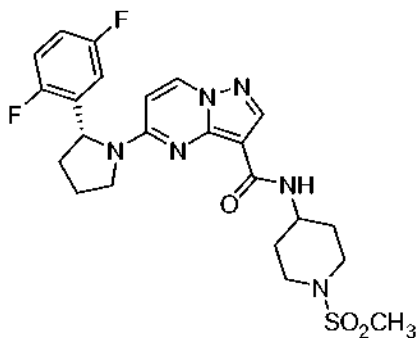
## Ejemplo 43

15 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y metilamina para proporcionar el producto final en forma de un sólido de color blanco (9,4 mg, rendimiento del 45%). MS (apci) m/z = 356,1 (M+H).

20

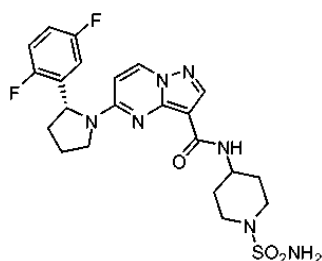
## Ejemplo 44

25 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando clorhidrato de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (1,5 equiv.). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 83%) después de purificación mediante columna de SiO<sub>2</sub> (eluyendo con un 50% de EtOAc-hexanos, después EtOAc, y después un 10% de MeOH-EtOAc). MS (apci) m/z = 505,0 (M+H).

30

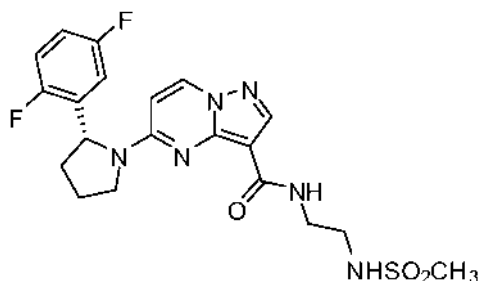
## Ejemplo 45



(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-sulfamoilpiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

- 5 Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando 4-aminopiperidina-1-sulfonamida (1,5 equiv). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 80%) después de purificación en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyendo con un 50% de EtOAc-hexanos, después EtOAc, después un 10% de MeOH-EtOAc). MS (apci) m/z = 506,0 (M+H).

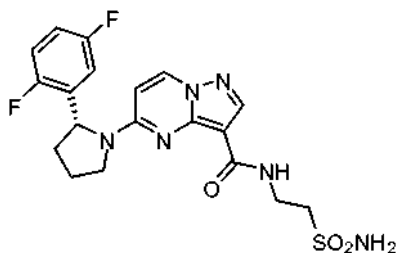
10 Ejemplo 46



(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

- 15 Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando clorhidrato de N-(2-aminoetil)metanosulfonamida (2,0 equiv). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 67%) después de purificación en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyendo con un 50% de EtOAc-hexanos, después EtOAc, después un 10% de MeOH-EtOAc). MS (apci) m/z = 465,0 (M+H).

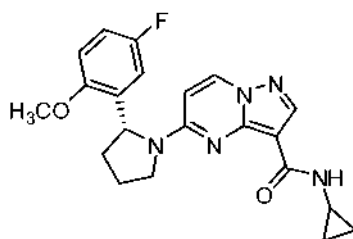
20 Ejemplo 47



25 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-sulfamoiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

- 30 Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando 2-aminoetanosulfonamida (2,0 equiv). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 67%) después de purificación en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyendo con un 50% de EtOAc-hexanos, después EtOAc, después un 10% de MeOH-EtOAc). MS (apci) m/z = 451,0 (M+H).

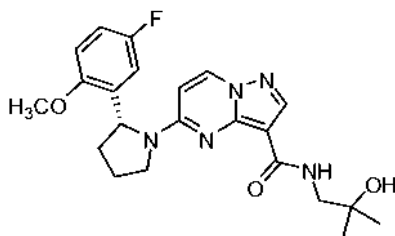
Ejemplo 48



(R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación G) y ciclopropilamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, rendimiento del 68%). MS (apci) m/z = 396,0 (M+H).

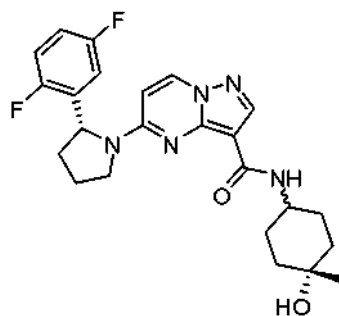
10 Ejemplo 49



(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

15 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación G) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, rendimiento del 55%). MS (apci) m/z = 428,1 (M+H).

20 Ejemplo 50



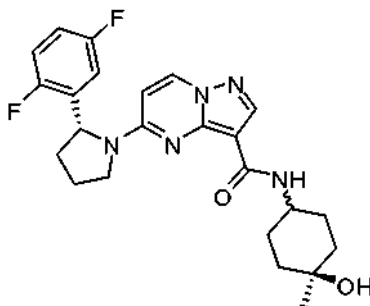
25 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Diastereómero 1)

30 Etapa A: Preparación de carbamatos de terc-butil-4-hidroxi-4-metilciclohexilo diastereoméricos. Una solución de 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo (1,20 g, 5,63 mmol) en THF seco (28,1 ml, 5,63 mmol) se enfrió a -78 °C y se añadió MeMgCl 3,0 M (5,72 ml, 17,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua y DCM, y se añadió ácido cítrico sólido hasta que las fases se separaron. La capa orgánica se retiró y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera. La solución se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar una mezcla de productos diastereoméricos en forma de un sólido de color blanco. Los dos diastereómeros se separaron usando cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente del 20-80% de EtOAc/Hexanos: Isómero menor (45,1 mg, rendimiento del 7%), isómero mayor (113 mg, rendimiento del 18%). MS (apci) m/z = 130,0 (M+H - Boc).

40 Etapa B: Preparación de 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Diastereómero 1). El isómero menor de la Etapa A (45,1 mg, 0,197 mmol) se disolvió en DCM (1,0 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (492 µl, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar 4-amino-1-metilciclohexanol (isómero menor). Se hizo reaccionar el

4-amino-1-metilciclohexanol con ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, rendimiento del 48%). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

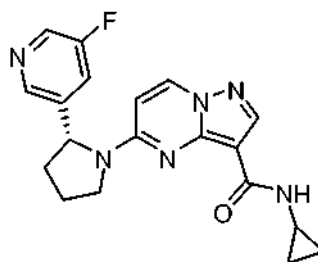
5 Ejemplo 51



10 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Diastereómero 2)

15 El isómero mayor de la Etapa A en el Ejemplo 50 (45,1 mg, 0,197 mmol) se disolvió en DCM (1,0 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (492  $\mu$ l, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar 4-amino-1-metilciclohexanol (isómero mayor). Se hizo reaccionar el 4-amino-1-metilciclohexanol con ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (10,7 mg, rendimiento del 38%). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

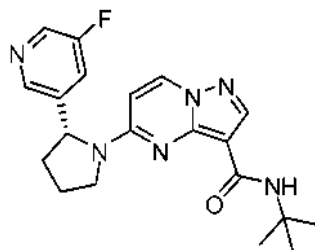
20 Ejemplo 52



25 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

30 A una solución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 30,0 mg, 0,092 mmol) y HATU (52,1 mg, 0,137 mmol) en DMF seco (0,5 ml) se le añadió ciclopropilamina (10,5 mg, 0,183 mmol) seguida de diisopropiletilamina (35,5 mg, 0,275 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 43 horas. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa enluyendo con el 0-50% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, rendimiento del 78%). MS (apci) m/z = 367,0 (M+H).

Ejemplo 53



35 (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

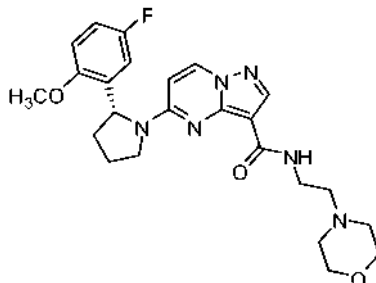
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) y 2-metilpropan-2-amina para producir el



compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 67%). MS (apci) m/z = 383,1 (M+H).

Ejemplo 54

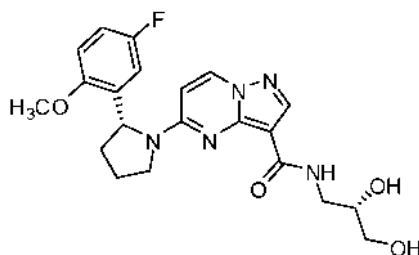
5



(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

10 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 4, usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación G) y 2-morfolinoetanamina (1,5 equiv.). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 65%). MS (apci) m/z = 469,1 (M+H).

15 Ejemplo 55

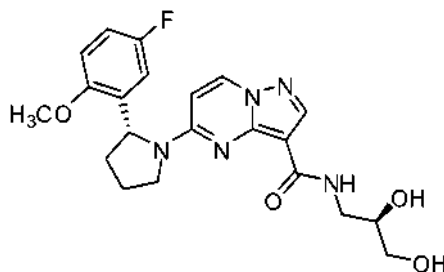


N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

20 Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación G) y (S)-3-aminopropano-1,2-diol (2,0 equiv). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc y después un 10% de MeOH-EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 53%). MS (apci) m/z = 430,1 (M+H).

25

Ejemplo 56

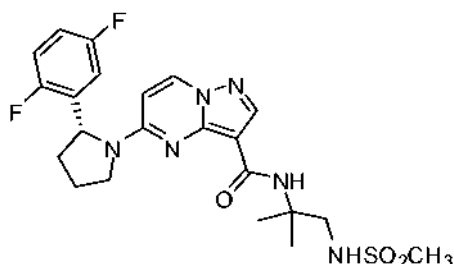


N-((R)-2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

30

35 Se preparó mediante el método del Ejemplo 1, usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación G) y (R)-3-aminopropano-1,2-diol (2,0 equiv). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc y después un 10% de MeOH-EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 46%). MS (apci) m/z = 430,1 (M+H).

## Ejemplo 57



5 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonamido)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

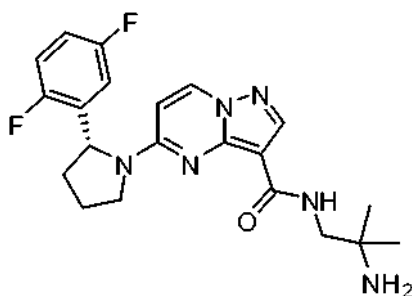
10 Etapa A: Preparación de 2-amino-2-metilpropilcarbamato de terc-butilo. Se añadió fenilcarbonato de terc-butilo (0,421 ml, 2,270 mmol) a una solución de 2-metilpropano-1,2-diamina (200 mg, 2,270 mmol) en EtOH (4,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó en agua. La mezcla se acidificó con HCl 2 N a pH 4 y se lavó con DCM. La capa acuosa se trató con NaOH 1 M (2 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-amino-2-metilpropilcarbamato de terc-butilo (158 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite incoloro. MS (apci) m/z = 188,9 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 2-(5-((R)2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-2-metilpropilcarbamato de (R)-terc-butilo. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando 2-amino-2-metilpropilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (109 mg, rendimiento del 100%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

20 Etapa C: Preparación de clorhidrato de (R)-N-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se disolvió 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-2-metilpropilcarbamato de (R)-terc-butilo (109 mg, 0,212 mmol) en DCM (1,0 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (0,530 ml, 2,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título (105 mg). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

25 Etapa D: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonamido)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se disolvió clorhidrato de (R)-N-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (24,0 mg, 0,0532 mmol) en DCM (0,53 ml) y se añadieron secuencialmente trietilamina (15,2 µl, 0,109 mmol) seguida por MeSO<sub>2</sub>Cl (4,34 µl, 0,0559 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 493,1 (M+H).

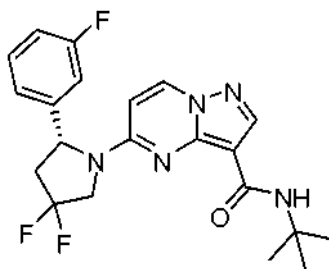
35 Ejemplo 58



40 (R)-N-(2-amino-2-metilpropil-2-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

45 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1, usando 2-metilpropano-1,2-diamina. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa enluyendo con el 0-100% de acetonitrilo/agua para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,9 mg, rendimiento del 6,0%). MS (apci) m/z = 415,1 (M+H).

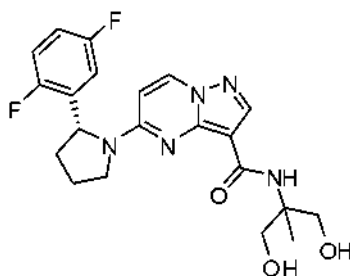
## Ejemplo 59

5 (R)-N-terc-butil-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de (R)-N-terc-butil-5-(2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: N-terc-butil-5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 42, 10 mg, 0,025 mmol) y el reactivo de Dess-Martin (16 mg, 0,038 mmol) en DCM (2.0 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaOH 1 N (2,5 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió salmuera (2.5 ml) y la reacción se filtró a través de una frita separadora de fases, lavando con varias porciones de DCM. La solución de DCM se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (20-70% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (2,7 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un aceite transparente. MS (apci) m/z = 396,0 (M+H).

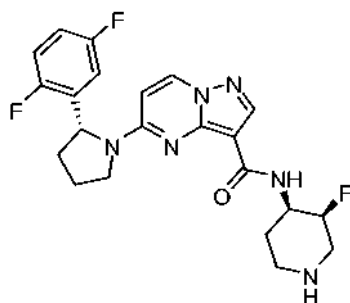
Etapa B: Preparación de (R)-N-terc-butil-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida: (R)-N-terc-butil-5-(2-(3-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (1,40 mg, 3,54  $\mu$ mol) y trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (1,57 mg, 7,08  $\mu$ mol) se mezclaron en DCM (2,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaOH 1 N (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió salmuera (1.0 ml) y la mezcla se filtró a través de una frita separadora de fases, lavando con varias porciones de DCM. La solución de DCM se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0-70% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (1,30 mg, rendimiento del 88,0 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 418,1 (M+H).

## 25 Ejemplo 60

30 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, usando 2-amino-2-metilpropan-1,3-diol (2,0 equiv.). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con EtOAc y después un 10% de MeOH-EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 54%). MS (apci) m/z = 432,1 (M+H).

## 35 Ejemplo 61

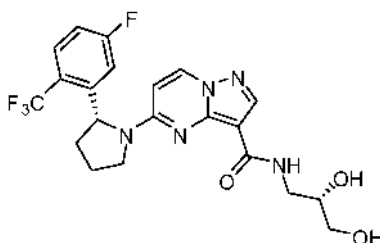


clorhidrato de 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo. Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, usando 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo (1,5 equiv). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 79%). MS (apci) m/z = 545,21 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una solución del compuesto del título de la Etapa A (50,0 mg, 0,092 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,460 ml, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas (se formó un precipitado de color blanco). La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O seco (2 volúmenes) y se sonicó para proporcionar una suspensión fina de color blanco. El sólido se recogió, se lavó con Et<sub>2</sub>O seco y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, rendimiento del 95%). MS (apci) m/z = 445,1 (M+H).

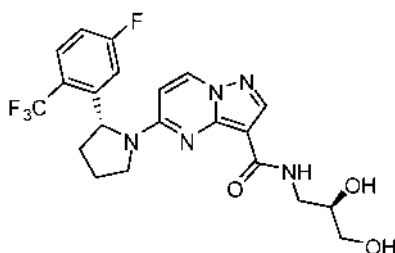
Ejemplo 62



N-((S)-2,3-dihydroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación M) y (S)-3-aminopropano-1,2-diol. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 73%). MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

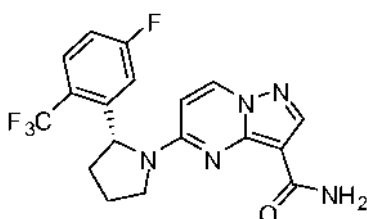
Ejemplo 63



N-((R)-2,3-dihydroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación M) y (R)-3-aminopropano-1,2-diol. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, rendimiento del 73%). MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

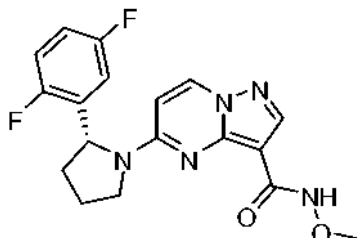
Ejemplo 64



(R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

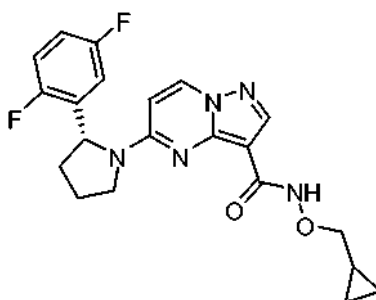
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación M) y cloruro de amonio. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 78%). MS (apci) m/z = 394,0 (M+H).

## Ejemplo 65

(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

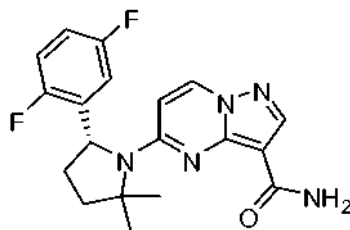
Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando clorhidrato de O-metilhidroxilamina (2,0 equiv). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 53%). MS (apci) m/z = 374,1 (M+H).

## Ejemplo 66

(R)-N-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (2,0 equiv). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 31%). MS (apci) m/z = 414,1 (M+H).

## Ejemplo 67

(R)-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación A, Etapa A sustituyendo pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo con 2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (640 mg, rendimiento del 37%). MS (apci) m/z = 212,1 (M+H - Boc).

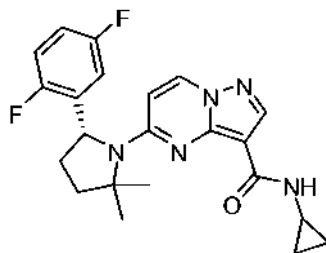
Etapa B: Preparación de clorhidrato de (R)-5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidina. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación A, Etapa B, usando 5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo para proporcionar el compuesto del título (420 mg, rendimiento del 97%). MS (apci) m/z = 212,1 (M+H).

5 Etapa C: Preparación de 5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Un tubo a presión cerrado herméticamente se cargó con sal de HCl de (R)-5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidina (300 mg, 1,21 mmol), diisopropiletilamina (423  $\mu$ l, 2,42 mmol), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (273 mg, 1,21 mmol) e isopropanol (2,0 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 160 °C durante 3 días. Se añadió 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo adicional (273 mg, 1,21 mmol) y la reacción se calentó a 160 °C 2 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyendo con un 0-60% de acetonitrilo/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 28%) en forma de un sólido de color beige. MS (apci) m/z = 401,1 (M+H).

10 Etapa D: Preparación de ácido (R)-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se disolvió 5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (136 mg, 0,340 mmol) en MeOH (5,0 ml) y se añadió NaOH 1 M (3,40 ml, 3,40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y después se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre una mezcla de salmuera (10 ml) y HCl 2 N (5 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de papel separador de fases (PS) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (123 mg, rendimiento del 97%) en forma de un sólido de color beige. MS (apci) m/z = 373,0 (M+H).

20 Etapa E: Preparación de (R)-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y cloruro de amonio. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-70% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento del 33%). MS (apci) m/z = 372,1 (M+H).

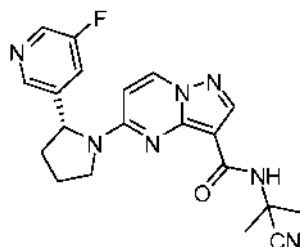
25 Ejemplo 68



30 (R)-N-ciclopropil-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

35 Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y ciclopropilamina en la Etapa D. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-75% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 39%). MS (apci) m/z = 412,1 (M+H).

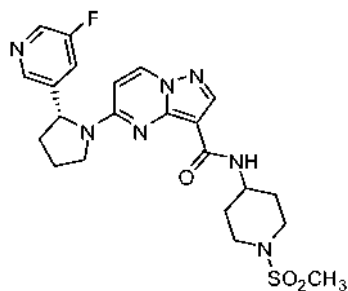
Ejemplo 69



40 (R)-N-(2-cianopropan-2-il)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

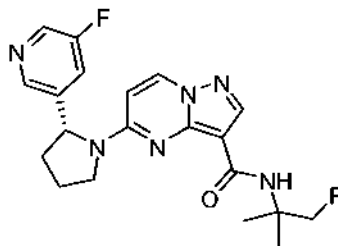
45 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) y 2-amino-2-metilpropanonitrilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento del 57%). MS (apci) m/z = 394,1 (M+H).

## Ejemplo 70

5 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

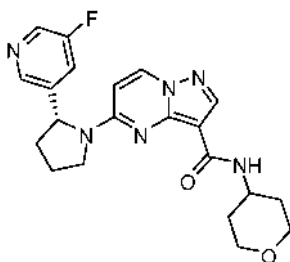
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 mg, rendimiento del 100%). MS (apci) m/z = 488,1 (M+H).

## Ejemplo 71

15 (R)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) y 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 mg, rendimiento del 100%). MS (apci) m/z = 401,0 (M+H).

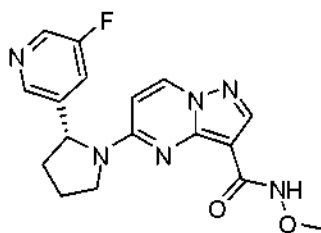
## Ejemplo 72

25 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) y tetrahidro-2H-piran-4-amina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, rendimiento del 90%). MS (apci) m/z = 411,1 (M+H).

## Ejemplo 73

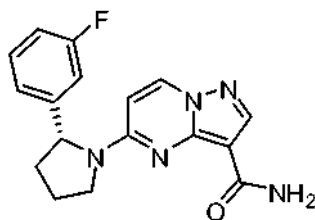
35



(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) y O-metilhidroxilamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 35%). MS (apci) m/z = 357,0 (M+H).

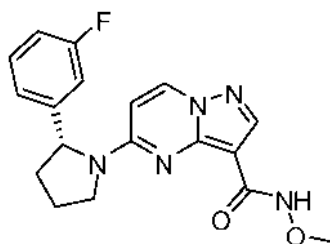
10 Ejemplo 74



(R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

15 A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación E, 50,0 mg, 0,153 mmol) en CCl<sub>4</sub> (1,0 ml) se le añadió cloruro de tionilo (182 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas (homogénea después de 5 minutos). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar una espuma quebradiza. La espuma se disolvió en THF seco (2 ml) y se añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (3,74 mg, 0,031 mmol). Se burbujó amoníaco anhidro en la mezcla con agitación durante 5 minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se añadió a H<sub>2</sub>O (4 ml), se mezcló y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, H<sub>2</sub>O y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>/carbón activado y se filtró a través de un tapón de SiO<sub>2</sub> (EtOAc y después 10% de MeOH/EtOAc para elución). La solución se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 76%). MS (apci) m/z = 326,0 (M+H).

Ejemplo 75

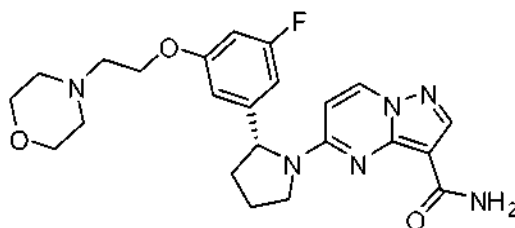


(R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-yl)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

30 A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación E, 50,0 mg, 0,153 mmol) en CCl<sub>4</sub> (1,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (182 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas (homogénea). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a una espuma quebradiza de color beige. Se añadieron DMAP (3,7 mg, 0,031 mmol), metilhidroxilamina HCl (38,4 mg, 0,460 mmol) y THF seco (2 ml) y se mezclaron. Se añadió diisopropiltilamina (79,2 mg, 0,613 mmol), y la reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (4 ml) y se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, H<sub>2</sub>O y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>/carbón activado y se filtró a través de un tapón de SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc. La mezcla se concentró para dar una espuma de color blanco que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mínimo y se trató con hexanos secos para dar una suspensión fina de color blanco. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 77%). MS (apci) m/z = 356,0 (M+H).



## Ejemplo 76

5 (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

10 Etapa A: Preparación de 2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación A, Etapa A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con acetato de 3-bromo-5-fluorofenilo para proporcionar el compuesto del título (10,3 g, rendimiento del 62%). MS (apci) m/z = 182,1 (M+H - Boc).

15 Etapa B: Preparación de clorhidrato de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)fenol. A una solución de 2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (10,3 g, 36,5 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (36,5 ml, 146 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM para proporcionar clorhidrato de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)fenol (5,81 g, rendimiento del 73,3 %).

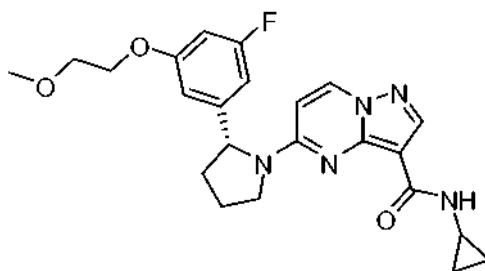
20 Etapa C: Preparación de 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación C, Etapa A, usando (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina y clorhidrato de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)fenol. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título (775 mg, rendimiento del 94%). MS (apci) m/z = 370,9 (M+H).

25 Etapa D: Preparación de 5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se suspendieron 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (167 mg, 0,451 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (168 mg, 0,902 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (312 mg, 2,25 mmol) en DMF (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (218 mg, rendimiento del 100%). MS (apci) m/z = 484,1 (M+H).

30 Etapa E: Preparación de ácido (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se preparó usando las condiciones de hidrólisis descritas en la Preparación C, Etapa B. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-40% de acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título (208 mg, rendimiento del 94%). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

35 Etapa F: Preparación de (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando cloruro de amonio del ácido (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, rendimiento del 69%). MS (apci) m/z = 455,1 (M+H).

## Ejemplo 77

45 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

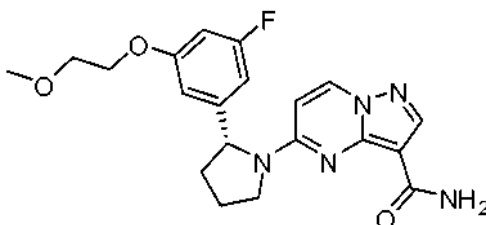
50 Etapa A: Preparación de 5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se suspendieron 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 76 Etapa B, 174 mg, 0,470 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (196 mg, 1,41 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325 mg, 2,35

mmol) en DMF (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (183 mg, rendimiento del 91%). MS (apci) m/z = 429,0 (M+H).

5 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se suspendió 5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (178 mg, 0,415 mmol) en una mezcla de NaOH 1 N (5 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarla y se desactivó con HCl 2 N (25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron para dar el compuesto del título (177 mg, rendimiento del 100 %). MS (apci) m/z = 401,0 (M+H).

15 Etapa C: Preparación de (R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y ciclopropanamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, rendimiento del 52%). MS (apci) m/z = 440,1 (M+H).

Ejemplo 78

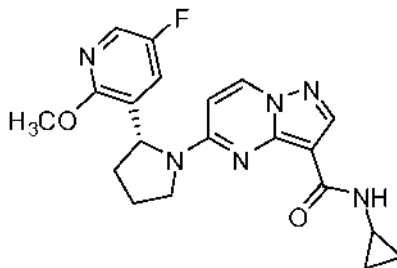


20

(R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

25 Se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 77 usando cloruro de amonio en la Etapa C. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 53%). MS (apci) m/z = 400,1 (M+H).

Ejemplo 79



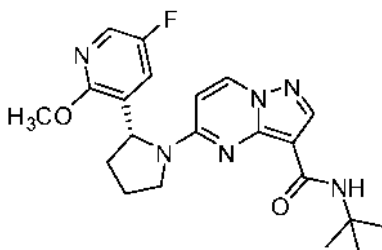
30

(R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

35 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K) y ciclopropanamina. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-70% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 57%). MS (apci) m/z = 397,0 (M+H).

Ejemplo 80

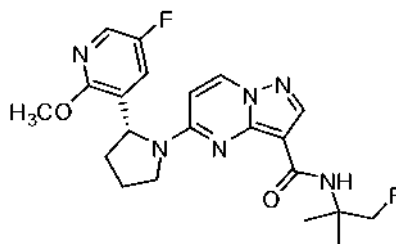
40



(R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-80% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 68%). MS (apci) m/z = 413,0 (M+H).

## Ejemplo 81



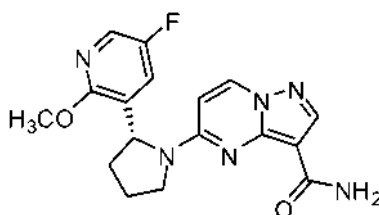
10

(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

15 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K) y 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-90% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 78%). MS (apci) m/z = 431,0 (M+H).

20

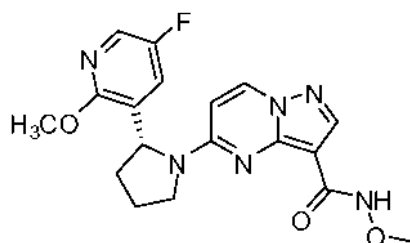
## Ejemplo 82

(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

25 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K) y NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-80% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 38%). MS (apci) m/z = 357,0 (M+H).

30

## Ejemplo 83



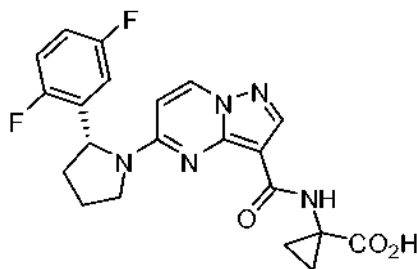
35

(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

40 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K) y O-metilhidroxilamina. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-80% de acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título (29 mg, rendimiento del 67%). MS (apci) m/z = 387,0 (M+H).

40

## Ejemplo 84

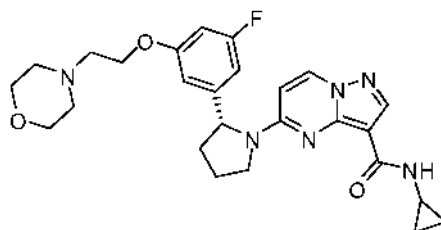
5 Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclopropanocarboxílico

Etapa A: Preparación de 1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclopropanocarboxilato de (R)-etilo. Usando clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (2,0 equiv) en el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 61%). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclopropanocarboxílico. A una solución del éster anterior (39 mg, 0,086 mmol) en 2:1 THF-MeOH (1,5 ml) se le añadió LiOH 1 M ac., (0,257 ml, 257 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y el sólido residual se disolvió en H<sub>2</sub>O (3 ml). La solución se trató con HCl 1 M hasta pH=3. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 83%). MS (apci) m/z = 428,0 (M+H).

## Ejemplo 85

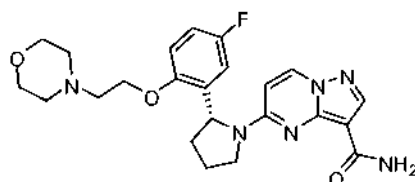
20

(R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

25 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 76, sustituyendo cloruro de amonio con ciclopropilamina en la Etapa B. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 99%). MS (apci) m/z = 495,1 (M+H).

## Ejemplo 86

30

(R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

35 Etapa A: Preparación de 2-(2-acetoxi-5-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación A, Etapa A, sustituyendo 2-bromo-1,4-difluorobenceno con acetato de 2-bromo-4-fluorofenilo para proporcionar el compuesto del título (5,75 g, rendimiento del 35%). MS (apci) m/z = 224,1 (M+H - Boc).

40 Etapa B: Preparación de clorhidrato de (R)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 76, Etapa B, para proporcionar el compuesto del título (2,64 g, rendimiento del 59,3 %). MS (apci) m/z = 182,1 (M+H).

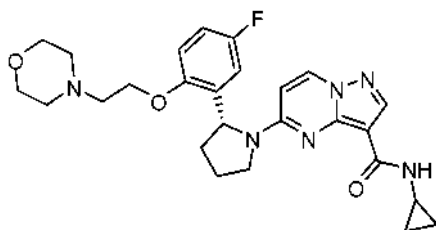
Etapa C: Preparación de 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación C, Etapa A, usando 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo y clorhidrato de (R)-4-fluoro-2-(pirrolidin-2-il)fenol. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-65% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (686 mg, rendimiento del 84 %). MS (apci) m/z = 371,0 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76, Etapa D, usando 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 96 %). MS (apci) m/z = 484,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de clorhidrato del ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. A una solución de 5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (250 mg, 535 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH 1 N (acuoso, 6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana, después se concentró, se trató con HCl 4 N en dioxano (5 ml) y se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (0-50% de acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título. MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 76, Etapa F, usando clorhidrato del ácido ((R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y cloruro de amonio para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42,2 mg, rendimiento del 91%). MS (apci) m/z = 455,1 (M+H).

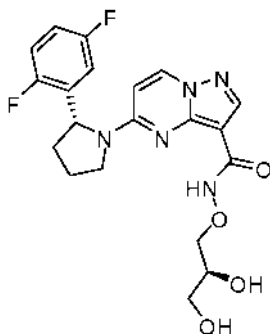
#### Ejemplo 87



#### (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 76, Etapa F usando clorhidrato del ácido ((R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y ciclopropilamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35,4 mg, rendimiento del 70%). MS (apci) m/z = 495,1 (M+H).

#### Ejemplo 88



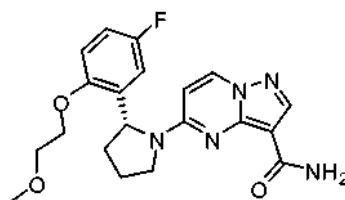
#### 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C, 100 mg, 0,290 mmol) en CCl<sub>4</sub> (1,5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,10 ml, 1,37 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar una espuma quebradiza residual. La espuma se disolvió en THF seco (2,0 ml) y la solución se trató secuencialmente con DMAP, DIEA y (S)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (85,5

mg, 0,581 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y se concentró a aproximadamente 0,5 ml. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y se extrajo con un 50% de EtOAc-hexanos. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 M, H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y carbón activado, después se filtró a través de un tapón de SiO<sub>2</sub> corto, eluyendo en primer lugar con un 50% de EtOAc-hexanos después un 10% de MeOH-EtOAc. La mezcla de MeOH-EtOAc se concentró para dar una espuma incolora. La espuma se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mínimo y se trató con hexanos para dar una suspensión de color blanco. La suspensión se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se secó al vacío (137 mg, 100%). MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).

10 Etapa B: Preparación de 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida A una solución de 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (135 mg, 0,285 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió HCl 6 M (1,0 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1 ml y se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla lechosa de color blanco resultante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M y NaCl saturado. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró a través de una almohadilla de Celite compacta rematada con una capa de MgSO<sub>4</sub>. La solución se concentró para dar una espuma incolora que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mínimo y se trató con hexanos para dar una suspensión de color blanco. La suspensión se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se secó al vacío (102 mg, 82%). MS (apci) m/z = 434,0 (M+H).

20 Ejemplo 89



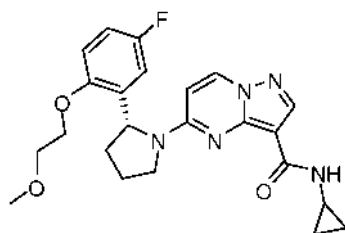
25 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

30 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 86, Etapa D, sustituyendo clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolino con 1-bromo-2-metoxietano para proporcionar el compuesto del título (209 mg, rendimiento del 80%). MS (apci) m/z = 415,0 (M+H).

35 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se preparó a partir de 5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 77, Etapa B para proporcionar el compuesto del título (163 mg, rendimiento del 84%). MS (apci) m/z = 401,0 (M+H).

40 Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 76, Etapa F usando ácido ((R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y cloruro de amonio para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32,6 mg, rendimiento del 55%). MS (apci) m/z = 400,1 (M+H).

Ejemplo 90

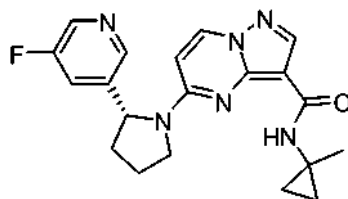


45

(R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

50 Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 89, Etapa C sustituyendo cloruro de amonio con ciclopropanamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,9 mg, rendimiento del 12%). MS (apci) m/z = 495,1 (M+H).

## Ejemplo 91

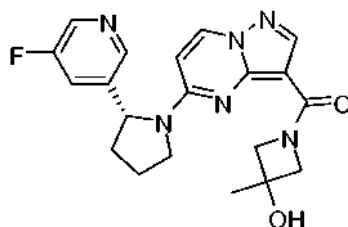
5 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-metilciclopropilcarbamato de terc-butilo. Se añadió difenilfosforil azida (2,63 ml, 12,2 mmol) a una mezcla de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,22 g, 12,2 mmol) y TEA (1,70 ml, 12,2 mmol) en terc-BuOH anhidro (25 ml, 12,2 mmol) en nitrógeno, seguido de calentamiento en primer lugar a 50 °C durante 15 minutos, después a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El material en bruto se recogió en éter (50 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua (50 ml cada uno), y se secó (MgSO<sub>4</sub>) dando el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (0,81 g, rendimiento del 38%), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 1-metilciclopropanamina. Una solución de 1-metilciclopropilcarbamato (250 mg, 1,46 mmol) en HCl (dioxano 4 N, 3,65 ml, 14,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se concentró, se trituró con éter, y se filtró, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 50%).

Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una solución en DMF (0,6 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 10,5 mg, 0,0321 mmol) y HATU (14,6 mg, 0,0385 mmol) se le añadió clorhidrato de 1-metilciclopropanamina (4,14 mg, 0,0385 mmol) y DIEA (0,0168 ml, 0,0962 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 50% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 82%). LCMS (apci) m/z = 381,1 (M+H).

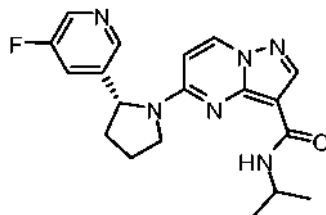
## Ejemplo 92

30 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona

Etapa A: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metilazetidín-3-ol. A una solución de 1-bencidril-3-metilazetidín-3-ol (0,46 g, 1,82 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió TFA (0,14 ml, 1,82 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,127 g, 0,182 mmol). La reacción se sometió a hidrogenación (50 psi) en un agitador Parr a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido fino de color blanco se filtró para producir el producto en forma de una sal de TFA.

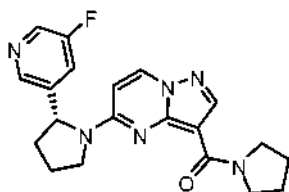
Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona. A una solución en DMF (1,0 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 85 mg, 0,26 mmol) se le añadió HATU (118 mg, 0,31 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metilazetidín-3-ol (63 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente, seguido de adición de DIEA (0,14 ml, 0,78 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 45% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (84 mg, 82%). LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H).

## Ejemplo 93

5 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

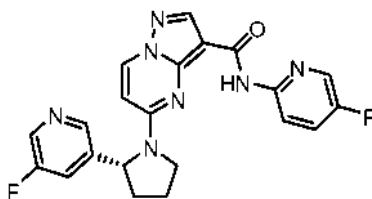
A una solución en DMF (1,0 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 80 mg, 0,244 mmol) se le añadió HATU (112 mg, 0,293 mmol) y propan-2-amina (0,0250 ml, 0,293 mmol) a temperatura ambiente, seguido de adición gota a gota de DIEA (0,128 ml, 0,733 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se vertió en 1:1 agua/NaHCO<sub>3</sub> saturado (15 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 54% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 29%). LCMS (apci) m/z = 369,1 (M+H).

## 15 Ejemplo 94

20 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il(pirrolidin-1-il)metanona

A una solución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 50 mg, 0,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 ml) se le añadió HOBt (41 mg, 0,31 mmol) seguido por EDCI (88 mg, 0,46 mmol). La solución se agitó durante 15 minutos, después se trató con trietilamina (64 µl, 0,46 mmol) seguida de pirrolidina (38 µl, 0,46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se repartió entre NH<sub>4</sub>Cl saturado (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El material en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (del 2 al 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 65%). LCMS (apci) m/z = 381,1 (M+H).

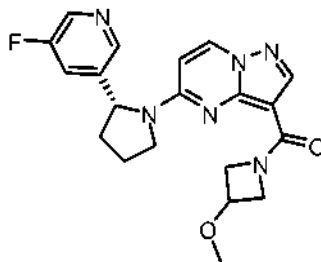
## 30 Ejemplo 95

35 (R)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución en DMF (0,25 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 25 mg, 0,076 mmol) y HATU (35 mg, 0,092 mmol) se le añadió 5-fluoropiridin-2-amina (10 mg, 0,092 mmol), seguida de adición gota a gota de DIEA (0,040 ml, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70 °C durante una noche, se enfrió y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 66% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 78%). LCMS (apci) m/z = 422,0 (M+H).



## Ejemplo 96

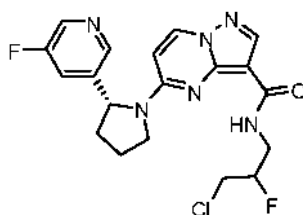


5 Etapa A: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina. Una solución de 3-metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 1,44 mmol) en 1:1 TFA/DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo rendimiento cuantitativo.

10 Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una solución en DMF (0,3 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 30 mg, 0,092 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 mmol) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metoxiazetidina (22 mg, 0,11 mmol), seguida de adición gota a gota de DIEA (0,048 ml, 0,27 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 50% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 69%). LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H).

15

## Ejemplo 97

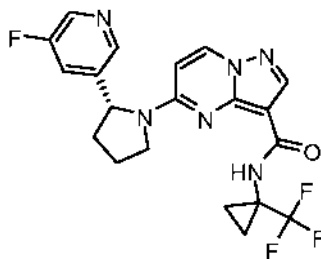


20 N-(3-cloro-2-fluoropropil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución en DMF (0,3 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 30 mg, 0,092 mmol) y HATU (42 mg, 0,11 mmol) se le añadió clorhidrato de 3-fluoroazetidina (12 mg, 0,11 mmol), seguida de DIEA (0,048 ml, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 58% de acetonitrilo/agua) para producir el producto en forma de un sólido de color blanco (8,8 mg, 23%). Se supuso que el producto aislado resultó de la apertura del anillo del material de partida azetidina. LCMS (apci) m/z = 421,0 (M+H).

25

## Ejemplo 98



35 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-(trifluorometil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo. Se añadió difenilfosforil azida (0,462 ml, 2,14 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (300 mg, 1,95 mmol), TEA (0,271 ml, 1,95 mmol) y tamices moleculares 4A en terc-BuOH anhidro (4 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió, se filtró y se concentró, y el residuo se recogió en éter (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua (20 ml cada uno), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, dando el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (0,32 g, 72%). El producto en bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40

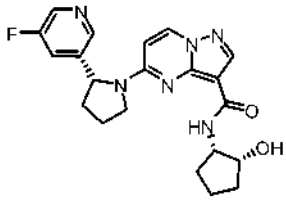
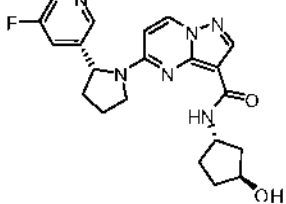
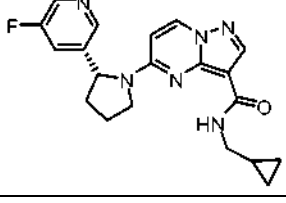
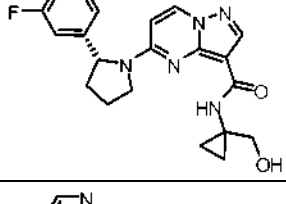
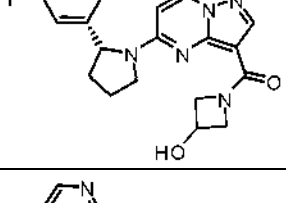
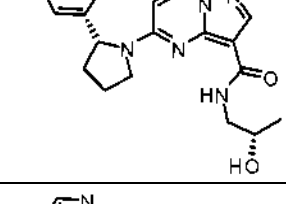
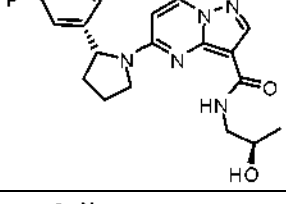
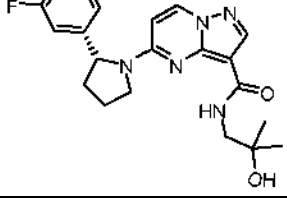
Etapa B: Preparación de clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina. Una solución de 1-(trifluorometil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (0,3 g, 1,3 mmol) en HCl (dioxano 4 N, 6,7 ml, 27 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró después para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la etapa siguiente suponiendo rendimiento cuantitativo.

Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una solución en DMF (0,4 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I, 50 mg, 0,15 mmol) y HATU (87 mg, 0,23 mmol) se le cargó clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (37 mg, 0,23 mmol), seguida de adición gota a gota de DIEA (0,080 ml, 0,46 mmol). Después de agitar en primer lugar a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 85 °C durante una noche, la reacción se enfrió y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 60% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 23%). LCMS (apci) m/z = 435,0 (M+H).

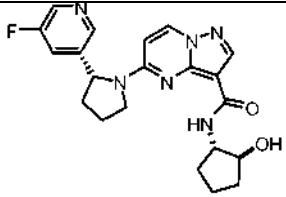
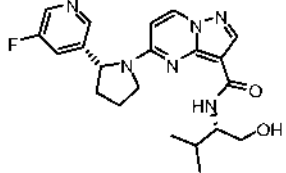
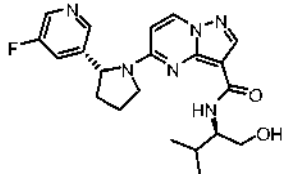
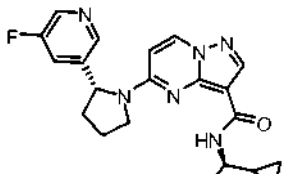
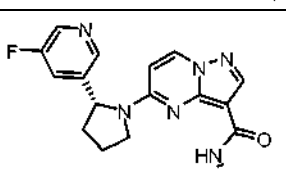
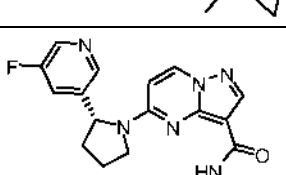
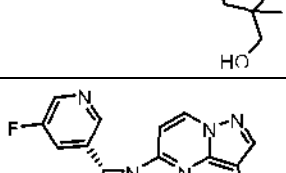
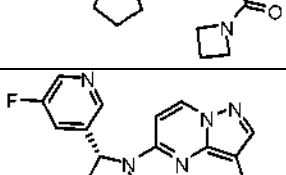
Los compuestos enumerados en la tabla A se prepararon de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 91, 92, 93 o 94, haciendo reaccionar ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación I) con materiales de partida de amina apropiados en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida (por ejemplo HATU, EDCI/HOBt) y una base orgánica (por ejemplo DIEA, TEA) en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF, DCM).

Tabla A

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
99		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 425,1 (M+H)
100		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((cis)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 425,1 (M+H)
101		(R)-N-ciclobutil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 381,1 (M+H)
102		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 395,1 (M+H)
103		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
104		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
105		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
106		(R)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 381,1 (M+H)
107		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H)
108		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(3-hidroxi)azetidina-1-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 383,1 (M+H)
109		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 385,1 (M+H)
110		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 385,1 (M+H)
111		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 399,1 (M+H)

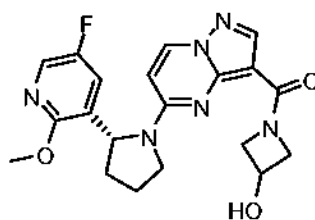
Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
112		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 371,1 (M+H)
113		N-(1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 395,1 (M+H)
114		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 341,1 (M+H)
115		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1-hidroxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 385,1 (M+H)
116		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 385,1 (M+H)
117		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 327,0 (M+H)
118		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metoxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 399,1 (M+H)
119		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 415,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
120		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
121		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 413,1 (M+H)
122		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 413,1 (M+H)
123		N-((R)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 395,1 (M+H)
124		N-((S)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 395,1 (M+H)
125		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 413,1 (M+H)
126		(R)-azetidina-1-il(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 367,1 (M+H)
127		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il(3-(hidroximetil)azetidina-1-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
128		(5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H)
129		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 423,0 (M+H)
130		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 423,0 (M+H)
131		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 409,0 (M+H)
132		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 399,1 (M+H)
133		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
134		(R)-N-(2,2-difluoroetil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 391,0 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
135		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
136		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 425,1 (M+H)
137		(R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(piperidin-1-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 395,1
138		5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((2R,3S,4S)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 451,2 (M+H)

## Ejemplo 139



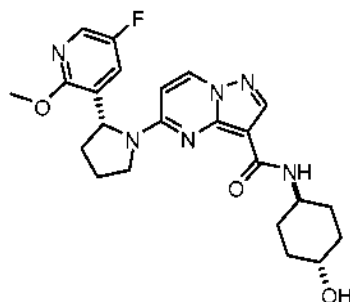
5

(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona

A una solución en DMF (0,4 ml) de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K, 30 mg, 0,084 mmol) se le añadió HATU (38 mg, 0,10 mmol) y clorhidrato de acetidin-3-ol (11 mg, 0,10 mmol) a temperatura ambiente, seguido de adición gota a gota de DIEA (0,044 ml, 0,25 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 50% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 75%). LCMS (apci) m/z = 413,1 (M+H).

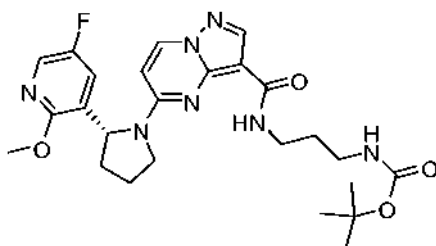
15

## Ejemplo 140

5 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

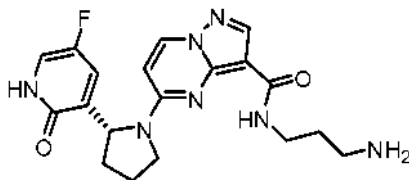
A una solución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K, 30 mg, 0,084 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 ml) se le añadió HOBt (34 mg, 0,25 mmol) seguido por EDCI (48 mg, 0,25 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos, después se trató con (trans)-4-aminociclohexanol (29 mg, 0,25 mmol) seguido de trietilamina (35 µl, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (20 ml), NaHCO<sub>3</sub>, saturado y salmuera, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó directamente por cromatografía sobre sílice (4% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 60%). LCMS (apci) m/z = 455,1 (M+H).

## Ejemplo 141

20 3-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo

A una mezcla de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K, 200 mg, 0,560 mmol) y HATU (255 mg, 0,672 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIEA (292 µl, 1,68 mmol), seguido de adición gota a gota de 3-aminopropilcarbamato de terc-butilo (117 mg, 0,672 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 70% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 87%). LCMS (apci) m/z = 414,1 (M+H-Boc).

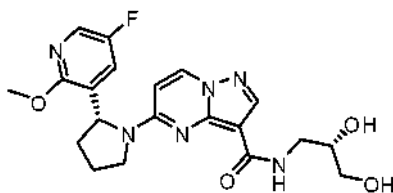
## 30 Ejemplo 142

35 (R)-N-(3-aminopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Una mezcla de 3-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 141, 70 mg, 0,14 mmol) y HCl (dioxano 4 N, 1,7 ml, 6,8 mmol) en un tubo de reacción a presión se calentó a 85 °C durante 12 horas y después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 40% de acetonitrilo/agua) para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco. LCMS (apci) m/z = 400,1 (M+H).



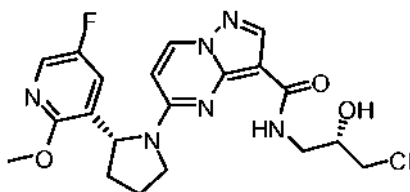
## Ejemplo 143

5 N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

10 Etapa A: Preparación de N-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 140, sustituyendo (trans)-4-aminociclohexanol con (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina. LCMS (apci) m/z = 471,0 (M+H-Boc).

15 Etapa B: Preparación de N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una solución de N-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (36 mg, 0,077 mmol) en THF (2 ml) se le añadió HCl (3 N, ac.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera, después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El material impuro se aclaró con éter para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 91%). LCMS (apci) m/z = 431,1 (M+H).

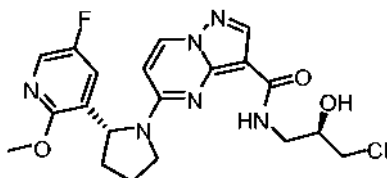
## 20 Ejemplo 144

25 N-((S)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

30 Etapa A: Preparación de clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol. A una solución de benzaldehído (4,50 g, 42,4 mmol) en EtOH (12 ml) se le añadió en varias porciones amonio acuoso (4,01 g, 65,9 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió (S)-2-(clorometil)oxirano (3,81 g, 41,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 35-40 °C con un manto de calentamiento durante 6 horas, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró hasta 5 ml y se añadió tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 36 °C y se añadió lentamente una solución de HCl concentrado (6,09 g, 61,8 mmol) y agua (5,9 ml) durante 5 minutos para mantener un intervalo de temperatura de reacción interna de 36-41 °C. La mezcla bifásica se calentó a 42-45 °C durante 3 horas. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml). Las fases acuosas se combinaron y se añadió etanol (10 ml). La mezcla se concentró to 10 ml, y se añadió etanol (6 x 10 ml), con concentración después de cada adición. Después de la última etapa de concentración, la suspensión se calentó a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente, y después se puso a -20 °C durante 18 horas. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol frío, y se secó al vacío, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (3,58 g, rendimiento del 60%).

40 Etapa B: Preparación de N-((S)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 139, sustituyendo clorhidrato de azetidina-3-ol con clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloropropan-2-ol. LCMS (apci) m/z = 449,0 (M+H)

## 45 Ejemplo 145

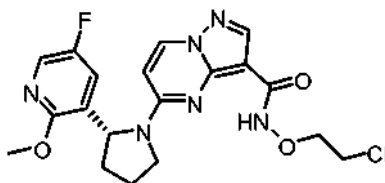


N-((R)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Etapa A: Preparación de clorhidrato de (R)-1-amino-3-cloropropan-2-ol. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 144, Etapa A, sustituyendo (S)-2-(clorometil)oxirano con (R)-2-(clorometil)oxirano.

10 Etapa B: Preparación de N-((R)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 139, sustituyendo clorhidrato de azetidín-3-ol con clorhidrato de (R)-1-amino-3-cloropropan-2-ol. LCMS (apci) m/z = 449,0 (M+H)

Ejemplo 146

(R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

20 Etapa A: Preparación de 2-(2-cloroetoxi)isoindolina-1,3-diona. Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (16,6 g, 98,71 mmol), seguida de DMF (100 ml), después 1-bromo-2-cloroetano (25,2 ml, 296,1 mmol), y después trietilamina (42,1 ml, 296,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se filtró (GF/F) y se aclaró con DMF. El filtrado (250 ml) se vertió en agua con hielo (2 l) mientras se agitaba, y el precipitado resultante se filtró, se aclaró con agua y se secó, produciendo el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (21 g). El producto en bruto se trituroó con heptano (3 x 400 ml), se filtró y se secó al aire, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (17,6 g, 79%).

30 Etapa B: Preparación de clorhidrato de O-(2-cloroetil)hidroxilamina. Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l con HCl (6 M ac., 295 ml, 1773 mmol), seguido de 2-(2-cloroetoxi)isoindolina-1,3-diona (10 g, 44,3 mmol) con agitación. Se unió un condensador de agua y la reacción se calentó a reflujo a 100 °C durante 2 horas. Después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. Se añadió EtOH absoluto al filtrado y éste se concentró. El material en bruto se trituroó a partir de EtOH caliente para producir la primera recogida de producto en forma de un sólido de color blanco (2,2 g). El licor madre se concentró y se trituroó como se ha descrito, produciendo una segunda recogida de producto (1,7) g.

35 Etapa C: Preparación de (R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 139, sustituyendo clorhidrato de azetidín-3-ol con clorhidrato de O-(2-cloroetil)hidroxilamina. LCMS (apci) m/z = 434,9 (M+H)

40 Los compuestos enumerados en la tabla B se prepararon de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 139 o el Ejemplo 140, haciendo reaccionar ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K) con un material de partida de amina apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida (por ejemplo HATU, EDCI/HOBt) y una base orgánica (por ejemplo DIEA, TEA) en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF, DCM).

Tabla B

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
147		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 427,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
148		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 415,1 (M+H)
149		N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 431,1 (M+H)
150		N-((R)-2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 431,0 (M+H)
151		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxiutil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 429,1 (M+H)
152		(R)-N-(2-terc-butoxi)5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 473,0 (M+H)
153		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 371,1 (M+H)
154		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 441,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
155		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 401,1 (M+H)
156		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2-hidroxi-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 415,1 (M+H)
157		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2-hidroxi-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 415,1 (M+H)
158		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 429,1 (M+H)
159		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 484,2 (M+H)
160		(R)-N-(1,3-dihidroxi-propan-2-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 431,1 (M+H)
161		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 450,0 (M+H)

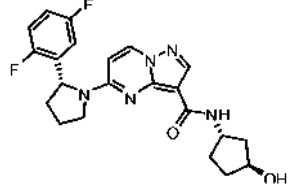
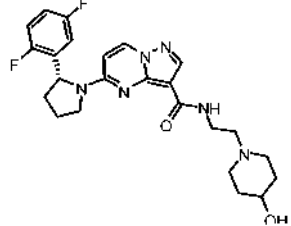
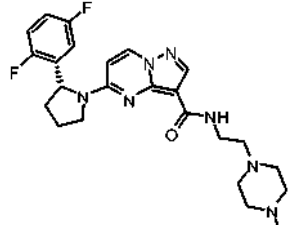
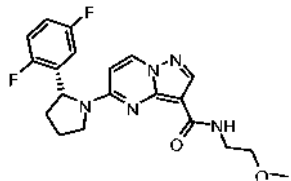
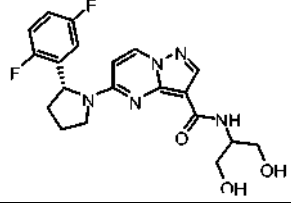
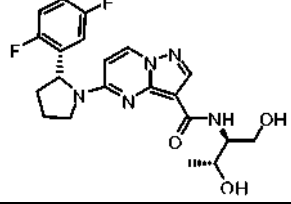
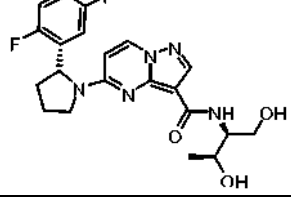
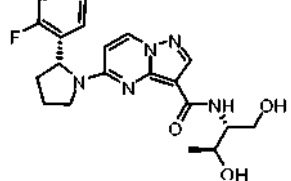
Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
162		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 518,1 (M+H)
163		(R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 419,1 (M+H)
164		(R)-N-(2-bromoetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 479,0 (M+H)

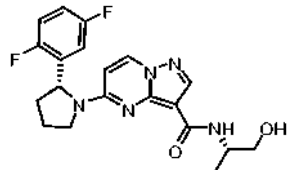
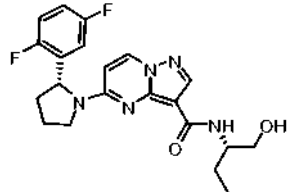
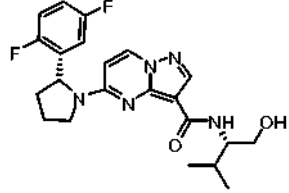
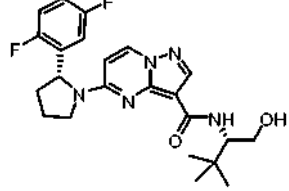
Los compuestos enumerados en la tabla C se prepararon mediante el método descrito en los Ejemplos 1, 139 o 140, haciendo reaccionar ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C) con un material de partida de amina apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida (por ejemplo HATU, EDCI/HOBt) y una base orgánica (por ejemplo DIEA, TEA) en un disolvente apropiado (por ejemplo DMF, DCM).

5

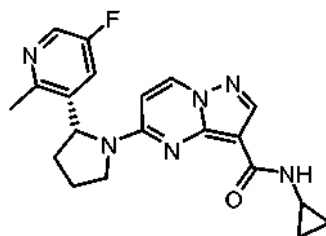
Tabla C

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
165		5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 388,1 (M+H)
166		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 402,1 (M+H)
167		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 402,1 (M+H)
168		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 430,2 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
169		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1S, 3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 428,1 (M+H)
170		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 471,2 (M+H)
171		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 470,2 (M+H)
172		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 402,1 (M+H)
173		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 418,1 (M+H)
174		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2S,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 432,1 (M+H)
175		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2S,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 432,1 (M+H)
176		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2R,3S)-1,3-dihidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 432,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
177		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 402,1 (M+H)
178		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-2-butanol)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 416,1 (M+H)
179		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 430,1 (M+H)
180		5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 444,2 (M+H)

## Ejemplo 181



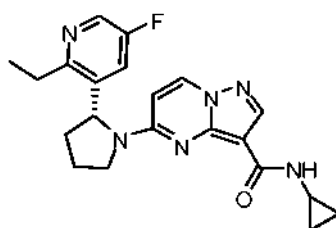
5

N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una solución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación O, 50 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HOBT (40 mg, 0,29 mmol) seguido por EDCI (84 mg, 0,44 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se trató con trietilamina (61  $\mu$ l, 0,44 mmol) seguida de ciclopropilamina (31  $\mu$ l, 0,44 mmol). Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se repartió entre solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un 2-4% de MeOH/DCM, para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 79%). MS (apci) m/z = 381,1 (M+H).

15

## Ejemplo 182



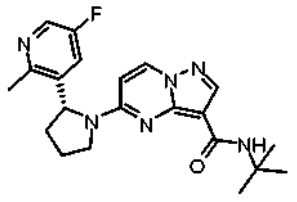
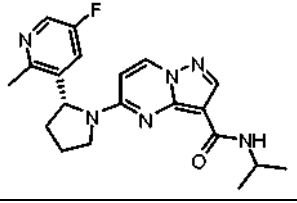
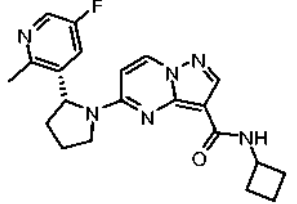
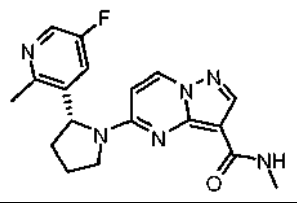
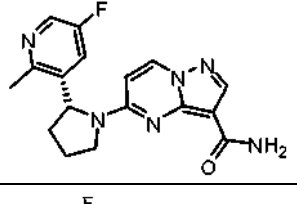
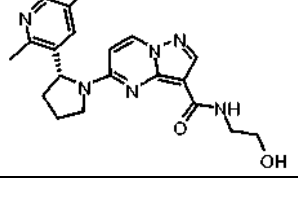
20

N-ciclopropil-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

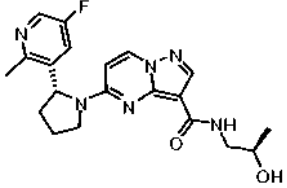
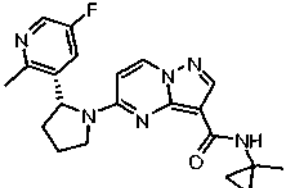
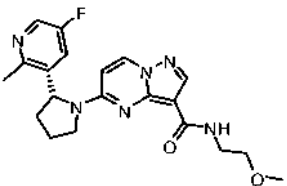
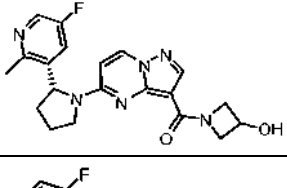
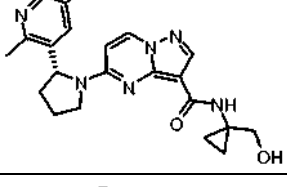
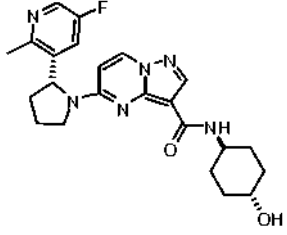
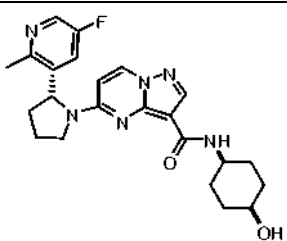
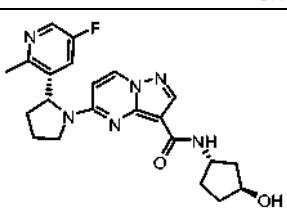
Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 181, sustituyendo ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico con ácido (R)-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación Q). MS (apci) m/z = 395,1 (M+H).

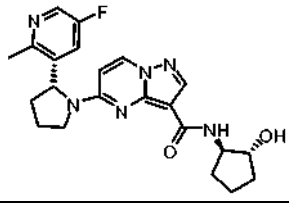
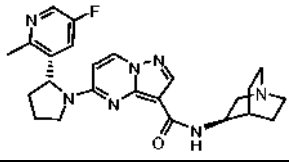
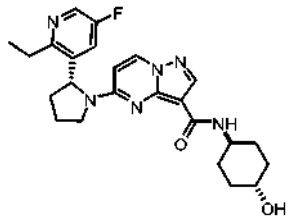
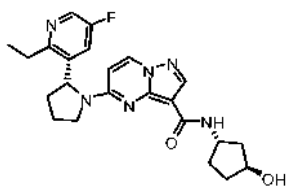
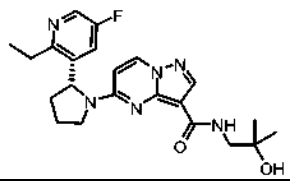
Los compuestos enumerados en la tabla D se prepararon mediante el método descrito en el Ejemplo 181 o 182, haciendo reaccionar ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación O) o ácido (R)-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación Q) con un material de partida de amina apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida (por ejemplo EDCI/HOBt) y una base orgánica (por ejemplo TEA) en un disolvente apropiado (por ejemplo DCM).

Tabla D

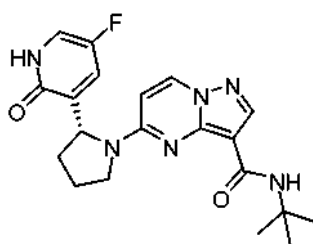
Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
183		(R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H)
184		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 383,1 (M+H)
185		(R)-N-ciclobutil-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 395,1 (M+H)
186		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 355,1 (M+H)
187		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 341,0 (M+H)
188		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 385,1 (M+H)



Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
189		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 399,1 (M+H)
190		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 395,1 (M+H)
191		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 399,1 (M+H)
192		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona	LCMS (apci) m/z = 397,1 (M+H)
193		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
194		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 439,1 (M+H)
195		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((cis)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 439,2 (M+H)
196		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 425,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
197		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 425,1 (M+H)
198		5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-quinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 450,2 (M+H)
199		5-((R)-2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 453,2 (M+H)
200		5-((R)-2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 439,1 (M+H)
201		(R)-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 427,1 (M+H)

## Ejemplo 202



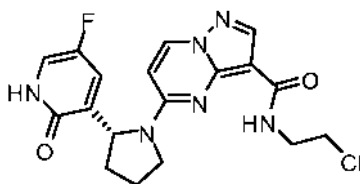
5

(R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

10

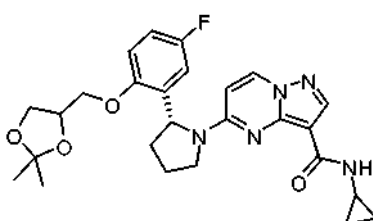
Un matraz a presión se cargó con (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 80, 10 mg, 0,024 mmol), dioxano (0,7 ml) y HCl 2 M (0,100 ml, 0,200 mmol). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (0-50% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (8,2 mg, 85%). MS (apci) m/z = 399,1 (M+H).

## Ejemplo 203

5 (R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 202, sustituyendo (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida con (R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 163, 100 mg, 0,239 mmol), sustituyendo HCl 2 M con solución en dioxano de HCl 4 M, y la reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 90 minutos. LCMS (apci) m/z = 405,0 (M+H).

## Ejemplo 204

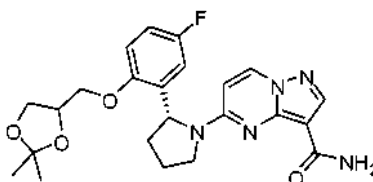
15 N-ciclopropil-5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

20 Etapa A: Preparación de 5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 86, Etapa C, 140 mg, 0,378 mmol), 4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (114 mg, 0,756 mmol), carbonato potásico (261 mg, 1,89 mmol) y bromuro sódico (77,8 mg, 0,756 mmol) en DMF seco (5 ml) se calentó a 100 °C durante 14 días. La mezcla se concentró y el residuo se concentró por cromatografía para proporcionar el compuesto del título (45 mg, rendimiento del 25 %). MS (apci) m/z = 485,0 (M+H).

25 Etapa B: Preparación de ácido 5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. El compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 86, Etapa E, usando 5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (47 mg, 100 %). MS (apci) m/z = 457,0 (M+H).

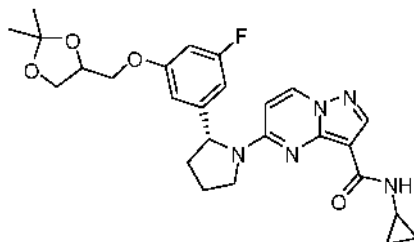
30 Etapa C: Preparación de N-ciclopropil-5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 86, Etapa F, usando ácido 5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y ciclopropilamina para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (33,0 mg, rendimiento del 99%). MS (apci) m/z = 496,1 (M+H).

## Ejemplo 205

40 5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

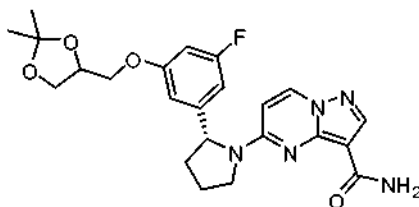
45 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 204 usando cloruro de amonio en lugar de ciclopropilamina en la Etapa C (sólido de color blanco, 13 mg, rendimiento del 85%). MS (apci) m/z = 456,0 (M+H).

## Ejemplo 206

5 N-ciclopropil-5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

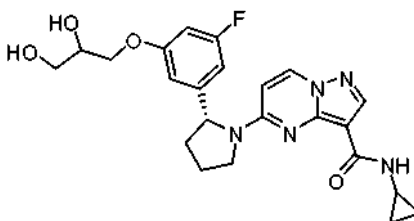
Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 204 usando 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 76, Etapa C) en la Etapa A (36 mg, rendimiento del 82%). MS (apci) m/z = 496,1 (M+H).

## Ejemplo 207

15 5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

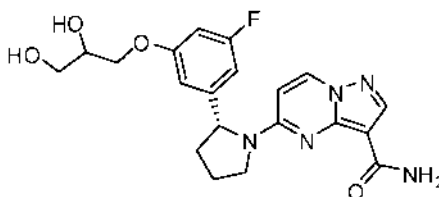
Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 204, usando 5-(2-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (Ejemplo 76, Etapa C) en la Etapa A y cloruro de amonio en la Etapa C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, rendimiento del 55%). MS (apci) m/z = 456,0 (M+H).

## Ejemplo 208

25 N-ciclopropil-5-((2R)-2-(3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Una solución de N-ciclopropil-5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 206, 30 mg, 0,061 mmol) en dioxano (0,5 ml) se cargó con dos gotas de HCl 6 N y se agitó durante dos minutos. Se añadió DIEA (5 gotas) y la mezcla se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-50% de acetonitrilo/agua) para proporcionar N-ciclopropil-5-((2R)-2-(3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (23 mg, rendimiento del 83 %) en forma de una película transparente. MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

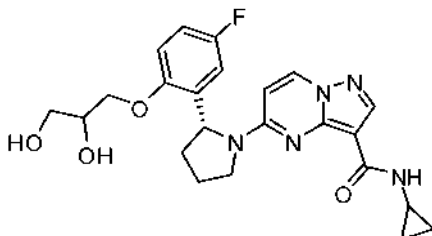
## Ejemplo 209



5-((2R)-2-(3-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

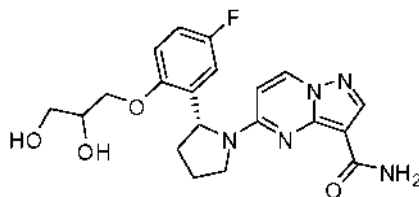
Se preparó a partir de 5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 207) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 208 (8.5 mg, rendimiento del 55 %). MS (apci) m/z = 416,0 (M+H).

## Ejemplo 210

N-ciclopropil-5-((2R)-2-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

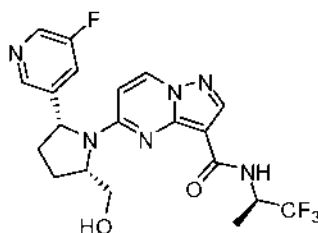
Se preparó a partir de N-ciclopropil-5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 204) usando el procedimiento del Ejemplo 208 (19 mg, rendimiento del 65 %). MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

## Ejemplo 211

5-((2R)-2-(2-(2,3-dihidroxiopropoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó a partir de 5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 205) usando el procedimiento del Ejemplo 208 (10 mg, rendimiento del 95%). MS (apci) m/z = 416,0 (M+H).

## Ejemplo 212

5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.

Etapa A: Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopentanoato de (S)-etilo. Una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (4,28 g, 24,3 mmol) en THF seco (25 ml) se enfrió a -40 a -50 °C y se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (10,2 ml, 20,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió una solución de 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butil 2-etilo (5,00 g, 19,4 mmol) en THF seco (15 ml). Se dejó alcanzar a la mezcla la temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se desactivó lentamente con HCl 2 M (10 ml, 20,0 mmol) seguido de NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 10% (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se transfirió a un embudo de decantación usando aclarados con MTBE (10 ml). Se añadió heptano (15 ml) y la capa orgánica se retiró. La capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 10% (25 ml) y DI H<sub>2</sub>O (25 ml). La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (7,03 g, 102 %).

Etapa B: Preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,5R)-etilo. Se trató 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopentanoato de (S)-etilo (4,80 g, 13,55 mmol) con TFA (24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (10 ml) y se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se trató lentamente con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 10 %. La capa de EtOAc se concentró para dar 5-(5-fluoropiridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de (S)-etilo en bruto en forma de un aceite de color ámbar (2,67 g, rendimiento del 83 %). El aceite se disolvió en alcohol isopropílico (20 ml) y se trató con un 10% de Pd/C (0,266 g, 0,250 mmol). El recipiente de reacción se purgó con hidrógeno gaseoso (3X) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 16 horas. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar que comenzó a solidificarse tras reposar (2,58 g, 96%).

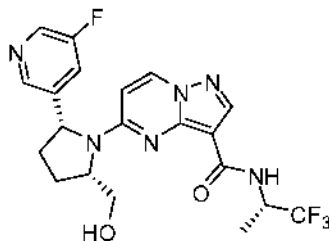
Etapa C: Preparación de ((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol. A una solución de 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,5R)-etilo (1,10 g, 4,62 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> 2 M en THF (3,00 ml, 6,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10H<sub>2</sub>O (3,00 g, 9,31 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se lavó con EtOAc y los lavados se combinaron con el filtrado. La solución se concentró para proporcionar ((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol en bruto (0,95 g, rendimiento del 105 %) que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (apci) m/z = 197,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Una mezcla de ((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-il)metanol (0,910 g, 4,64 mmol), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 1,05 g, 4,64 mmol) y DIEA (1,10 ml, 6,00 mmol) en alcohol isopropílico (1,0 ml) se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-50% de acetonitrilo/agua) seguida por cromatografía en columna de fase normal (2-5% de MeOH/DCM) para proporcionar 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,250 g, rendimiento del 14 %) en forma de un aceite viscoso transparente. MS (apci) m/z = 386,0 (M+H).

Etapa E: Preparación de ácido 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Una mezcla de 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (0,250 g, 0,649 mmol) e hidróxido sódico 2 M (3,24 ml, 6,48 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días seguido por 50 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M en dioxano (1,78 ml, 7,14 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-40% de acetonitrilo/agua) para proporcionar ácido 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (210 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 358,0 (M+H).

Etapa F: Preparación de 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. A una mezcla de ácido 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (10,0 mg, 0,028 mmol), (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (6,33 mg, 0,056 mmol) y HATU (10,5 mg, 0,045 mmol) en DMF seco (0,2 ml) se le añadió DIEA (15,0 µl, 0,084 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-50% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para proporcionar el compuesto del título (6,50 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 453,0 (M+H).

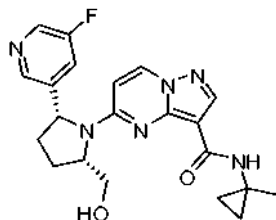
#### Ejemplo 213



5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (sólido de color blanco; 5,5 mg, 43%). MS (apci) m/z = 453,0 (M+H).

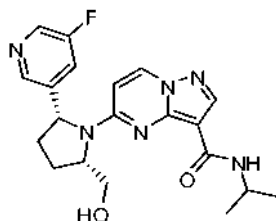
## Ejemplo 214

5 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando 1-metilciclopropanoamina (sólido de color blanco; 2,5 mg, 22%). MS (apci) m/z = 411,1 (M+H).

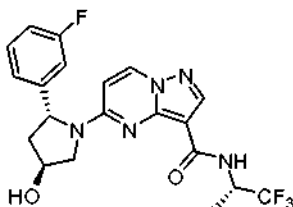
10

## Ejemplo 215

15 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando isopropilamina (sólido de color blanco; 2,5 mg, 12%). MS (apci) m/z = 399,1 (M+H).

## 20 Ejemplo 216

25 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 5-((2R,4S)-4-acetoxi-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. A una mezcla de 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 41, Etapa E, 260 mg, 0,702 mmol) y PPh<sub>3</sub> (460 mg, 1,75 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió DIAD (276 µl, 1,40 mmol) seguido por ácido acético (80,4 µl, 1,40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-70% de acetonitrilo/agua) para proporcionar 5-((2R,4S)-4-acetoxi-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (228 mg, rendimiento del 79%). MS (apci) m/z = 413,0 (M+H).

30

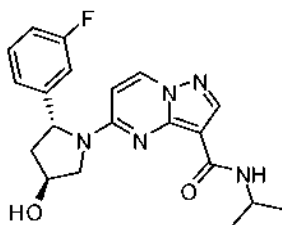
Etapa B: Preparación de ácido 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Una mezcla de 5-((2R,4S)-4-acetoxi-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (225 mg, 0,546 mmol) y NaOH (131 mg, 1,64 mmol) en MeOH (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas seguido durante 3 horas a 60 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla se concentró y el residuo se trató con DCM. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar ácido 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (188 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 343,0 (M+H).

40

Etapa C: Preparación de 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando ácido 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico y (S)-1, 1,1-trifluoropropan-2-amina (sólido de color blanco; 2,1 mg, rendimiento del 16 %). MS (apci) m/z = 438,0 (M+H).

5

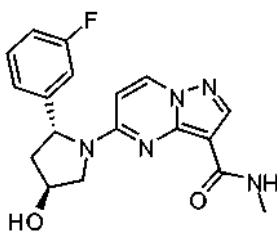
Ejemplo 217

10 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando ácido 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Ejemplo 216, Etapa B) e isopropilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,5 mg, rendimiento del 49 %). MS (apci) m/z = 384,1 (M+H).

15

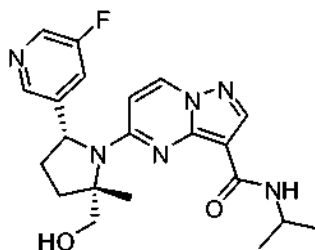
Ejemplo 218

20 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando ácido 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Ejemplo 216, Etapa B) y metilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (6,1 mg, rendimiento del 29 %). MS (apci) m/z = 356,1 (M+H).

25

Ejemplo 219

30 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-1-terc-butil 2-etilo. Una mezcla de 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,5R)-etilo (Ejemplo 212, Etapa B, 1,00 g, 4,20 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,962 g, 4,41 mmol) y PS-DMAP (0,210 g, 0,210 mmol, carga de 1,00 mmol/g) en DCM seco (20 ml) se mezcló a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (2-10% de MeOH/DCM) para proporcionar 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-1-terc-butil 2-etilo (1,36 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. MS (apci) m/z = 339,0 (M+H).

40

Etapa B: Preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-1-terc-butil 2-etilo. Una solución de 5-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-1-terc-butil 2-etilo (250 mg, 0,739 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió KHMDS 0,5 M en tolueno (1,77 ml, 0,885 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió Mel (59,9 µl, 0,960 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura



ambiente y se añadió NaCl acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-1-terc-butil 2-etilo (255 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite transparente. MS (apci) m/z = 353,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo. Una solución de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,5R)-1-terc-butil 2-etilo (240 mg, 0,681 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (1,50 ml, 1,50 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a 0 °C y se desactivó con pequeñas porciones de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-10H<sub>2</sub>O (967 mg, 6,81 mmol). La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo (200 mg, rendimiento del 95%). MS (apci) m/z = 311,1 (M+H).

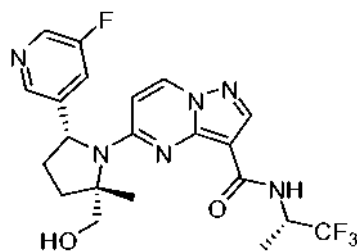
Etapa D: Preparación de clorhidrato de ((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metil)-2-metilpirrolidin-2-il)metanol. A una solución de 5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de (2S,5R)-terc-butilo (200 mg, 0,644 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (1,61 ml, 6,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró para proporcionar clorhidrato de ((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-il)metanol (130 mg, rendimiento del 96 %). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Un recipiente de reacción cerrado herméticamente se cargó con clorhidrato de ((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,135 g, 0,547 mmol), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 0,136 g, 0,602 mmol), DIEA (0,124 ml, 0,711 mmol) y alcohol isopropílico (1 ml). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 190 °C durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0-50% de acetonitrilo/agua) para proporcionar 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (55 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un aceite transparente viscoso. MS (apci) m/z = 400,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de ácido 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Una mezcla de 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (52,0 mg, 0,130 mmol) y NaOH (26,0 mg, 0,325 mmol) en MeOH (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se trató con HCl (4 N dioxano, 163 µl, 0,651 mmol) y se concentró. El residuo se trató con DCM y se filtró a través de Celite. La solución se concentró para proporcionar ácido 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (29 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (apci) m/z = 372,0 (M+H).

Etapa G: Preparación de 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando ácido 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico e isopropilamina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7,2 mg, rendimiento del 46 %). MS (apci) m/z = 413,1 (M+H).

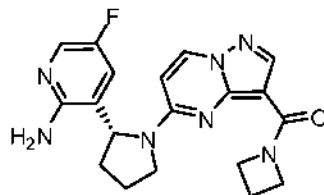
Ejemplo 220



5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 212, Etapa F, usando ácido 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Ejemplo 219, Etapa F) y (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,4 mg, rendimiento del 31 %). MS (apci) m/z = 467,1 (M+H).

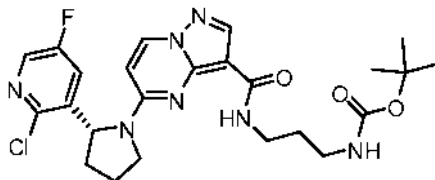
## Ejemplo 221

5 (R)-5-(2-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(azetidín-1-il)metanona

Una mezcla de clorhidrato de (R)-N-(3-aminopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 142, 83 mg, 0,190 mmol) y POCl<sub>3</sub> (697 µl, 7,62 mmol) se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de heptano y se azeotropizó dos veces para producir el producto en bruto. El material en bruto se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (del 5 al 40% de acetonitrilo/agua) para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (2 mg, 3%). LCMS (apci) m/z = 382,3 (M+H).

## Ejemplo 222

15

20 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo

Etapa A: Preparación de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo Una solución de pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 ml, 5,70 mmol) y (-)-esparteína (1,31 ml, 5,70 mmol) en MTBE anhidro (30 ml) se enfrió en primer lugar a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de sec-butil litio (4,07 ml, 1,4 M, 5,70 mmol) durante 15 minutos con una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -75 °C. La solución de color amarillento pálido se agitó a -78 °C durante 3 horas antes de tratarse gota a gota con cloruro de cinc (3,80 ml, 1,0 M, 3,80 mmol) durante 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -73 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se puso en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. En este punto, estaba presente una gran cantidad de precipitado de color blanco. La mezcla se trató con 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (1,00 g, 4,75 mmol) en MTBE (5 ml), seguido de la adición de acetato de paladio (53 mg, 0,24 mmol) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina (83 mg, 0,28 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche hasta alcanzar la finalización. La mezcla se trató con NH<sub>4</sub>OH (1 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de papel de GF/F, lavando con MTBE. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10 % (30 ml) y la capa acuosa se lavó de nuevo con MTBE (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillento oscuro. Este material en bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de 50 g Biotage SNAP eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,5 g, rendimiento del 35%). MS (apci pos) m/z = 201,1 (M+H-Boc).

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de (R)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina: A una solución en dioxano (5 ml) de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, 1,66 mmol) se le añadió HCl (4 N dioxano, 20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se trató con Et<sub>2</sub>O, después se secó al vacío, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,36 g, 80%). MS (apci pos) m/z = 201,1 (M+H). El exceso enantiomérico (% de e.e.) del producto se determinó que era >92 % de acuerdo con el método descrito en la Preparación A.

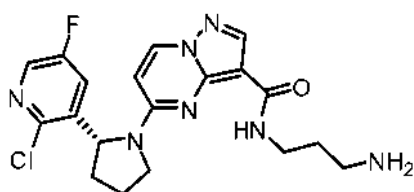
Etapa C: Preparación de 5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo: A una solución de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A, 275 mg, 1,33 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (646 mg, 1,46 mmol). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos antes de añadir DIEA (1,16 ml, 6,6 mmol), seguido de la adición de diclorhidrato de (R)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina (363 mg, 1,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta alcanzar la finalización. La mezcla se repartió entre ácido cítrico al 10 % (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (20 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto en

forma de una espuma de color naranja. El material en bruto se purificó en un cartucho de sílice de 25 g Biotage SNAP eluyendo con MeOH al 1 %/DCM para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color crema (0,35 g, 68%). MS (apci pos) m/z = 390,0 (M+H).

5 Etapa D: Preparación de ácido (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se preparó mediante el método descrito en la Preparación C, Etapa B, sustituyendo 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo con 5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. MS (apci pos) m/z = 361,9 (M+H).

10 Etapa E: Preparación de 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo. Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 141, sustituyendo ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico con ácido (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS (apci pos) m/z = 418,2 (M+H-Boc).

15 Ejemplo 223

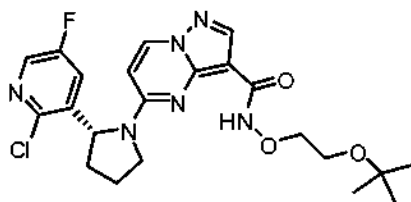


20 (R)-N-(3-aminopropil)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Una mezcla de 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 222, 6 mg, 0,012 mmol) y HCl (4 N dioxano, 145 µl, 0,58 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para producir el producto en forma de un sólido de color blanco. LCMS (apci pos) m/z = 418,1 (M+H).

25

Ejemplo 224

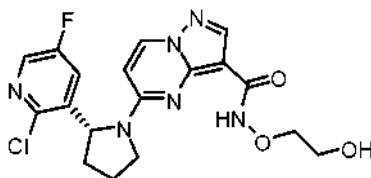


30 (R)-N-(2-terc-butoxi)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 222, Etapa E, sustituyendo 3-aminopropilcarbamato de terc-butilo con clorhidrato de O-(2-terc-butoxi)etilhidroxilamina para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 87%). LCMS (apci) m/z = 476,9 (M+H).

35

Ejemplo 225

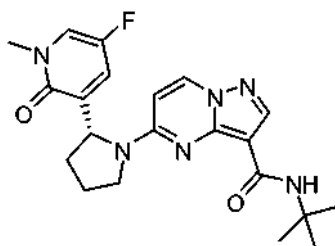


40 (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroximetoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

Se trató (R)-N-(2-terc-butoxi)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (Ejemplo 224, 57 mg, 0,120 mmol) con HCl (4 N dioxano, 1,49 ml, 5,98 mmol), seguido por dos gotas de MeOH para preparar una solución incolora transparente. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se secó para producir el producto del título en forma de un sólido de color blanco, suponiendo un rendimiento cuantitativo. LCMS (apci) m/z = 421,0 (M+H)

45

## Ejemplo 226

5 (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

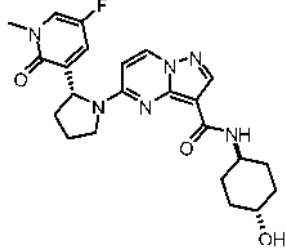
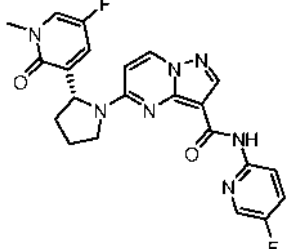
Se preparó mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 140, usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación R) y 2-metilpropan-2-amina. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 3% de MeOH/DCM para producir el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 75%). MS (apci) m/z = 413,1 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 140, haciendo reaccionar ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación R) con el material de partida de amina apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida (por ejemplo EDCI/HOBt), una base orgánica (por ejemplo TEA) en un disolvente (por ejemplo DCM).

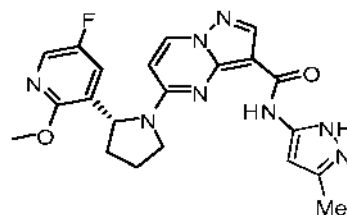
Tabla E

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
227		(R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 399,1 (M+H)
228		(R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 397,1 (M+H)
229		(R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 448,1 (M+H)
230		(R)-N-ciclobutil-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 411,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
231		(R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 434,1 (M+H)
232		(R)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 411,1 (M+H)
233		5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 457,1 (M+H)
234		5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 455,1 (M+H)
235		N-((R)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 425,1 (M+H)
236		N-((S)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 425,1 (M+H)
237		(R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 411,1 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
238		5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 455,1 (M+H)
239		(R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	MS (apci) m/z = 452,1 (M+H)

## Ejemplo 240



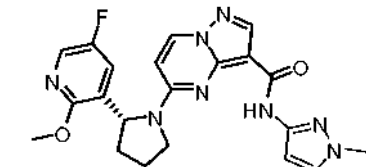
5

(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

A una suspensión de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K, 101 mg, 0,283 mmol) en THF (5 ml) se le añadió trietilamina (34,3 mg, 0,339 mmol), seguida por la adición de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (75,8 mg, 0,311 mmol). La suspensión se agitó durante 2 horas y después se introdujo 3-metil-1H-pirazol-5-amina (35,7 mg, 0,367 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (EtOAc/MeOH 20:1) para producir el producto del título (23 mg, 19 %). LCMS (apci) m/z = 437,0 (M+H).

Los compuestos enumerados en la tabla F se prepararon de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 240, Usando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, Preparación K) y una amina apropiada.

Tabla F

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
241		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 437,0 (M+H)

Ej. N°	Estructura	Nombre químico	Datos
242		(R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 463,0 (M+H)
243		(R)-N-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 451,0 (M+H)
244		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida	LCMS (apci) m/z = 465,0 (M+H)

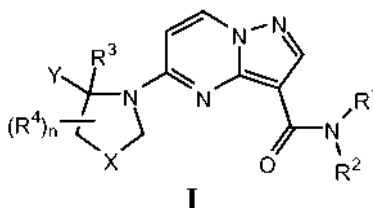
Los compuestos en la Tabla G también pueden prepararse de acuerdo con el método del Ejemplo 240.

Tabla G

Ej. N°	Estructura	Nombre
245		(R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida
246		(R)-N-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I



5

o una sal del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> es H o (alquilo C1-6);

10 R<sup>2</sup> es H, alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -difluoroalquilo (C1-6), -trifluoroalquilo (C1-6), -cloroalquilo (C1-6), -clorofluoroalquilo (C2-6), -difluorocloroalquilo (C2-6), -clorohidroalquilo (C2-6), -hidroalquilo (C1-6), -dihidroalquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHC(=O)O(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, -O(alquilo C1-6) que está opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alcoxi (C1-4), -O(cicloalquilo C3-6), Cyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)(cicloalquilo C3-6), -(alquilo C1-6)(alcoxi C1-4), -(hidroalquilo C1-6)(alcoxi C1-4), un anillo cicloalquilo de 7 miembros puenteado, opcionalmente sustituido con hidroalquilo (C1-6), o un anillo heterocíclico de 7-8 miembros puenteado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

20 o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-6), OH, CO<sub>2</sub>H, (alquilo C1-3)CO<sub>2</sub>H, -O(alquilo C1-6) e hidroalquilo (C1-6);

hetCyc<sup>1</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con oxo, OH, halógeno o alquilo (C1-6);

25 hetCyc<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico enlazado a carbono de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O, en donde hetCyc<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C1-3) o halógeno;

hetAr<sup>1</sup> es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-4);

30 hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), halógeno y OH;

Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(alquilo C1-4)OH, halógeno y CF<sub>3</sub>;

35 Y es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-4), -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroalquilo C3-6), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4), alquilo (C1-4) y NH<sub>2</sub>, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo (C1-4);

40 hetCyc<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-6);

X es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-;

45 R<sup>d</sup> es H o -(alquilo C1-4);

R<sup>3</sup> es H o -(alquilo C1-4);

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, -alquilo (C1-4), -OH, -alcoxi (C1-4), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C1-4) y -CH<sub>2</sub>OH; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

50

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es -alquilo (C1-6).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es H.

55 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es -hidroalquilo (C1-6) o -dihidroalquilo (C2-6).

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en donde R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH o C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>.



6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es Cyc<sup>1</sup> y Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en donde  $R^2$  es ciclopropilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

$R^2$  es -O(alquilo C1-6) o -O(cicloalquilo C3-6), o

$R^2$  se selecciona entre -fluoroalquilo (C1-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3); o

$R^2$  se selecciona entre -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4) y -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde  $R^1$  es H.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde X es -CH<sub>2</sub>-.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi (C1-4), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup> y -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3).

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en donde Y es 2,5-difluorofenilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-4) y alquilo (C1-4).

14. Un compuesto de la reivindicación 13, en donde Y es 5-fluoropirid-3-ilo.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde:

$R^1$  es H o (alquilo C1-6);

$R^2$  es H, -alquilo (C1-6), -fluoroalquilo (C1-6), -hidroxialquilo (C1-6), -dihidroxialquilo (C2-6), -(alquilo C1-6)CN, -(alquilo C1-6)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NHSO<sub>2</sub>(alquilo C1-3), -(alquilo C1-6)NH<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)NH(alquilo C1-4), -(alquilo C1-6)N(alquilo C1-4)<sub>2</sub>, -(alquilo C1-6)hetCyc<sup>1</sup>, -(alquilo C1-6)hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, -O(alquilo C1-6), -O(cicloalquilo C3-6) o Cyc<sup>1</sup>;

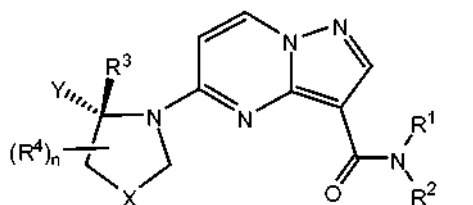
o NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C1-6), -OH, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-3)CO<sub>2</sub>H;

Cyc<sup>1</sup> es un anillo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -(alquilo C1-4), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H y -(alquilo C1-4)OH.

X es CH<sub>2</sub>; y

Y es (i) fluorofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -O(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -(alquilo C1-4)hetCyc<sup>3</sup>, -O(alquilo C1-4)O(alquilo C1-3) y -O(dihidroxialquilo C3-6), (ii) piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, metilo y etilo o (iii) 5-fluoropiridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con alquilo (C1-4).

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde Y tiene la configuración absoluta de la Figura 1a:



**1a**

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde  $R^3$  es H.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde n es 0.

19. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

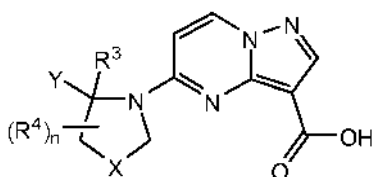
5 20. Un compuesto de Fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde la enfermedad o trastorno es dolor.

10

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de Fórmula II



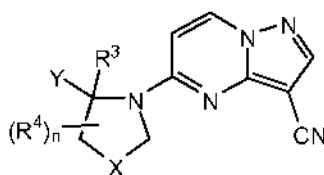
15

**II**

o un derivado reactivo del mismo con una amina que tiene la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ ; o

(b) para compuestos de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son, cada uno, hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula III

20

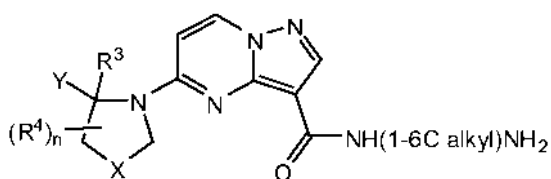


**III**

con un ácido inorgánico; o

(c) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^2$  es (alquil) $\text{NHSO}_2$ ((alquilo C1-3)), hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula IV

25

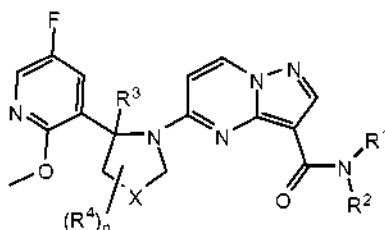


**IV**

con (alquilo C1-3) $\text{SO}_2\text{Cl}$ ; o

(d) para compuestos de Fórmula I en donde Y es 5-fluoropiridin-2(1H)-ona, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII

30

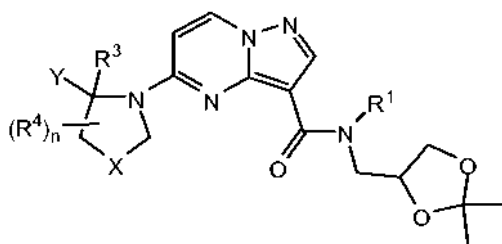


**VIII**

35

con un ácido a temperaturas elevadas; o

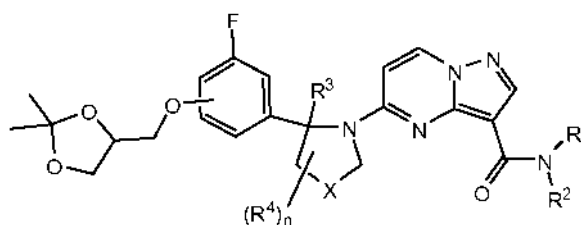
(e) para un compuesto de Fórmula I en donde R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IX



IX

con un ácido; o

(f) para un compuesto de Fórmula I en donde Y es fluorofenilo sustituido con -OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X



X

con un ácido; y

retirar o añadir cualesquiera grupos protectores si se desea, y formar una sal si se desea.

23. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- (R)-N-terc-butil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(3-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((5-metilfuran-2-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidina-4-carboxílico;
- Ácido (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonil)piperidin-4-il)acético;
- (R)-N-ciclopropil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-ciclobutil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-((2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)((S)-3-hidroxi-3-pirrolidin-1-il)metanona;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)((R)-3-hidroxi-3-pirrolidin-1-il)metanona;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2,3-dihidroxi-3-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2,3-dihidroxi-3-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;

- (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;  
 (R)-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona;  
 Ácido trans-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexanocarboxílico;
- 5 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-terc-butil-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 10 (R)-N-(2-cianopropan-2-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-(cianometil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-ciclopropil-5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-terc-butil-5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 15 5-((2R,4R)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-sulfamoilpiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(metilsulfonamido)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-sulfamoiletil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 20 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida  
 (Diastereómero 1);  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida  
 (Diastereómero 2);
- 25 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-((S)-2,3-dihidroxi)propil-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 30 N-((R)-2,3-dihidroxi)propil-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metil-1-(metilsulfonamido)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-(2-amino-2-metilpropil-2-il)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-terc-butil-5-(4,4-difluoro-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 35 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-((S)-2,3-dihidroxi)propil-5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 40 N-((R)-2,3-dihidroxi)propil-5-((R)-2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 45 (R)-N-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(5-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-(2-cianopropan-2-il)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 50 (R)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 55 (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 60 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 Ácido (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclopropanocarboxílico;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(3-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 65 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;

- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5 (R)-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxi-3-metilazetidid-1-il)metanona;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;  
 (R)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-metoxiazetidid-1-il)metanona;  
 10 N-(3-cloro-2-fluoropropil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((cis)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-ciclobutil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 15 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 20 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxiacetidid-1-il)metanona;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 25 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-(1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 30 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-3-metoxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 35 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-((R)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-((S)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 40 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-azetidid-1-il(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)metanona;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-(hidroximetil)azetidid-1-il)metanona;  
 (5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)((S)-3-hidroxiopirrolidin-1-il)metanona;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 45 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-N-(2,2-difluoroetil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 50 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 (R)-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(piperidin-1-il)metanona;  
 5-((R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((2R,3S,4S)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 55 (R)-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxiacetidid-1-il)metanona;  
 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 3-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo;  
 60 (R)-N-(3-aminopropil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 N-((S)-3-cloro-2-hidroxiopropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
 65

- N-((R)-3-cloro-2-hidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-cloroetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metanona;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-(2,3-dihidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 10 N-((R)-2,3-dihidroxipropil)-5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(4-hidroxibutil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-terc-butoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 15 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxíciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxil-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 20 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a] pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 25 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-bromoetoxi)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 30 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxíciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 35 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2S,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 40 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2S,3R)-1,3-dihidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((2R,3S)-1,3-dihidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxibutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 45 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 50 (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-ciclobutil-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 55 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-2-hidroxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona;
- 60 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxíciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((cis)-4-hidroxíciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 65

- 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5 5-((R)-2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((R)-quinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 10 (R)-5-(2-(2-etil-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(2-cloroetil)-5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 15 5-((2R)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 20 5-((2R)-2-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-((2R)-2-(3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2R)-2-(3-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-ciclopropil-5-((2R)-2-(2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 25 5-((2R)-2-(2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 30 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2R,5S)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 35 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((2S,5R)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 40 (R)-5-(2-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-il)(azetidina-1-il)metanona;
- 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo;
- (R)-N-(3-aminopropil)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 45 (R)-N-(2-terc-butoxi)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidroximetoxi)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-terc-butil-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 50 (R)-N-ciclopropil-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(6-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-ciclobutil-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 55 (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(ciclopropilmetil)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 60 5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- N-((R)-1-ciclopropilmetil)-5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 65 a]pirimidina-3-carboxamida;

- N-((S)-1-ciclopropiletil)-5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;  
(R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 5 5-((R)-2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 10 (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- (R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida;
- 15 (R)-N-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; y
- (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida.