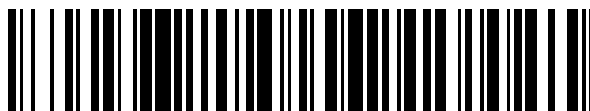


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 493**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014 PCT/SG2014/000602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15094119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014 E 14870867 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3083631**

54 Título: **Moduladores de la ruta de WNT**

30 Prioridad:  
**17.12.2013 GB 201322333**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2018**

73 Titular/es:  
**AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH (100.0%)  
1 Fusionopolis Way 20-10 Connexis  
Singapore 138632, SG**

72 Inventor/es:  
**ALAM, JENERFER;  
HO, SOO YEI;  
WANG, WEI LING y  
DURAIWAMY, ATHISAYAMANI JEYARAJ**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 687 493 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).

**DESCRIPCION**

Moduladores de la ruta de WNT

Campo

5 La invención se refiere a moduladores de la ruta de WNT, a procedimientos para generarlos y a métodos de utilización de los mismos.

Prioridad

10 La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud de Reino Unido nº GB 1322333.4, presentada el 17 de diciembre de 2013.

Antecedentes

15 Las proteínas Wnt son glucoproteínas secretadas que actúan como factores de crecimiento que regulan diversas funciones celulares, incluyendo la proliferación, la diferenciación, la muerte, la migración y la polaridad, mediante la activación de múltiples cascadas intracelulares de señalización, incluyendo las rutas dependientes e independientes de la  $\beta$ -catenina. Se han encontrado 19 miembros de Wnt en el ser humano y en ratones, y muestran patrones de expresión únicos y funciones diferentes durante el desarrollo. En el ser humano y en el ratón, los 10 miembros de la familia de Frizzled (Fz) comprenden una serie de receptores transmembranales de siete dominios que han sido identificados como receptores de Wnt. Además de las proteínas Fz, las proteínas transmembranales de un solo dominio, tales como la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LRP5, por sus siglas en inglés), LRP6, receptor huérfano 1 de tipo receptor de tirosina quinasa (RTK) (Ro1), Ror2 y tirosina quinasa de tipo receptor (Ryk), se ha demostrado que funcionan como correceptores para la señalización de Wnt. Por lo tanto, tradicionalmente se ha supuesto que la unión de diferentes Wnt a sus receptores específicos induce selectivamente diferentes resultados por diferentes rutas intracelulares.

30 Diversos Wnt, receptores de Wnt y la ruta posterior contribuyen todos a la función de Wnt. Todas estas rutas desempeñan un papel en el desarrollo, mantenimiento de las células madre, el cáncer y la metástasis.

35 En ausencia de señalización de Wnt, la  $\beta$ -catenina se une y resulta fosforilada por un "complejo de destrucción" que contiene las proteínas de adenomatosis poliposis coli (APC) y axina, así como la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3, por sus siglas en inglés) y la caseína quinasa I (CKI). La  $\beta$ -catenina fosforilada es ligada por la proteína con caja F Slimb/ $\beta$ -TrCP y resulta poliubiquitinada, conduciendo a la degradación proteosómica. Además, el complejo actúa evitando la localización nuclear de la  $\beta$ -catenina. Tras la unión de Wnt a Frizzled (Fz) y las proteínas 5 y 6 relacionadas con lipoproteína de baja densidad (LRP5/6), GSK3, axina y otros componentes del complejo de destrucción son atraídos al complejo de receptor. La función del complejo de destrucción resulta inhibida y la  $\beta$ -catenina no fosforilada se acumula en el citoplasma y eventualmente se trasloca al núcleo. En el núcleo, se asocia a proteínas TCF, convirtiendo TCF de represor en activador de la transcripción génica sensible a Wnt.

Wnt en células de cáncer y células madre:

45 La desregulación de los componentes de la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina participa en un amplio espectro de enfermedades, incluyendo enfermedades degenerativas, enfermedades metabólicas y varios cánceres, tales como el cáncer cervical, de colon, mamario, de vejiga, de cabeza y cuello, gástrico, pulmonar, ovárico, de próstata, de tiroides, pulmonar de células no pequeñas, así como la leucemia linfocítica crónica, el mesotelioma, el melanoma, pancreático, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilm y meduloblastoma.

50 La señalización de Wnt desempeña un papel tanto durante el desarrollo como en nichos de célula madre en el adulto. Ello se observa mejor en células de la piel, células madre hematopoyéticas, en las glándulas mamarias y en la proliferación intestinal. Por ejemplo, un nivel de expresión elevado de DKK1, un inhibidor de la señalización de Wnt, bloquea la proliferación normal de las células madre en el intestino del ratón, sugiriendo que la señalización de Wnt desempeña un papel esencial en el mantenimiento de las células madre en el tracto digestivo. También se han demostrado funciones de Wnt en la autorrenovación y expansión de las células madre para las células embrionarias y madre neurales, sugiriendo que la señalización de Wnt podría ser un requisito general del mantenimiento de las células madre. La inhibición de la señalización de Wnt, p.ej. Debido a la sobreexpresión de la axina o de una proteína extracelular de unión a Wnt, sFRP, reduce el crecimiento de las células madre hematopoyéticas (HSC) in vitro y la capacidad de reconstituir las HSC in vivo. Especialmente, aunque la sobreexpresión de la  $\beta$ -catenina activada puede expandir las poblaciones de HSC en cultivo durante periodos prolongados, dos grupos han informado de que la  $\beta$ -catenina no resulta necesaria para la supervivencia de las HSC y el trasplante en serie, apoyando la idea de que en la supervivencia de las células madre hay otros factores en la señalización de Wnt aparte de la estabilización de la  $\beta$ -catenina. Diversas Wnt puede regular la proliferación de las células madre. Las Wnt 1, 5a y 10b son capaces de estimular la expansión de las poblaciones de HSC y Wnt5a actúa sinérgicamente con el factor de células madre (SCF,

por sus siglas en inglés) en la expansión y promoción de la autorrenovación de las HSC. La demostración de un papel para Wnt5a en la autorrenovación de HSC y su capacidad de sinergia con el factor de células madre resulta particularmente interesante ya que Wnt5a con frecuencia actúa de una manera independiente de la  $\beta$ -catenina. La señalización de Wnt resulta crucial para el mantenimiento de las células madre, por lo que podrían ser rutas de señalización diferentes o paralelas a la ruta de la  $\beta$ -catenina.

Fibrosis:

La ruta de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina resulta esencial para el desarrollo embrionario en general y la morfogénesis de los órganos, de manera que no resulta inesperado que la desregulación de esta ruta en el adulto se haya asociado a la biología del fibroblasto y a la fibrosis. Se ha demostrado que la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina desempeña un papel en las enfermedades fibróticas severas, tales como la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis cutánea y la fibrosis renal.

Otros:

La desregulación de la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina contribuye al desarrollo de la retinopatía diabética mediante la inducción de inflamación retiniana, fuga vascular y neovascularización.

La unión de proteínas Wnt a receptores de la membrana plasmática sobre las células mesenquimales induce la diferenciación de estas células en el linaje osteoblástico y de esta manera contribuye a la formación ósea. Los Wnt también son proteínas de señalización clave en los procesos de remodelado articular. La señalización de Wnt activa contribuye a la formación de osteofitos y podría presentar un papel esencial en el patrón anabólico de remodelado articular que se observa en la espondilitis anquilosante y osteoartritis. En contraste, el bloqueo de la señalización de Wnt facilita la erosión ósea y contribuye al remodelado articular catabólico, un proceso que se observa en la artritis reumatoide.

Por lo tanto, existe una necesidad de compuestos que modulen y/o inhiban la ruta de WNT con el fin de tratar enfermedades asociadas a la actividad de WNT.

Definiciones

Una medida de la unión de un inhibidor y la consiguiente liberación de un enzima es el valor de "IC<sub>50</sub>", que refleja la concentración del inhibidor que a una concentración de sustrato dada resulta en 50% de actividad del enzima.

El término "sujeto" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. En una realización, el sujeto no es un ser humano. El sujeto puede ser, por ejemplo, un mamífero no humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno bajo tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" comprende el uso tanto humano como veterinario: Por ejemplo, la expresión "farmacéuticamente aceptable" comprende un compuesto veterinariamente aceptable o un compuesto aceptable en medicina y atención sanitaria humanas. En una realización, la medicina y atención sanitaria humanas están excluidas.

Durante toda la descripción y las reivindicaciones, la expresión "alquilo", a menos que se limite específicamente en contrario, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>, convenientemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, p.ej., un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>. Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Entre los grupos alquilo adecuados se incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo (p.ej., n-propilo e isopropilo), butilo (p.ej., n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo (p.ej., n-pentilo), hexilo (p.ej., n-hexilo), heptilo (p.ej., n-heptilo) y octilo (p.ej., n-octilo). La expresión "alc", por ejemplo en las expresiones "alcoxi", "haloalquilo" y "tioalquilo" debe interpretarse de acuerdo con la definición de "alquilo". Entre los grupos alcoxi ejemplares se incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p.ej., n-propoxi), butoxi (p.ej., n-butoxi), pentoxi (p.ej., n-pentoxi), hexoxi (p.ej., n-hexoxi), heptoxi (p.ej., n-heptoxi) y octoxi (p.ej., n-octoxi). Entre los grupos tioalquilo ejemplares se incluye metiltio-. Entre los grupos haloalquilo ejemplares se incluye fluoroalquilo, p.ej., CF<sub>3</sub>.

La expresión "alquenilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo alquenilo C<sub>2-12</sub>, convenientemente un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, p.ej. un grupo alquenilo C<sub>2-4</sub>, que contiene por lo menos un doble enlace en cualquier localización deseada y que no contiene ningún triple enlace. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Entre los grupos alquenilo ejemplares que incluyen un doble enlace se incluyen propenilo y butenilo. Entre los grupos alquenilo ejemplares que incluyen dos dobles enlaces se incluyen pentadienilo, p.ej., (1E,3E)-pentadienilo.

- 5 La expresión "alquinilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo alquinilo C<sub>2-12</sub>, convenientemente un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>, p.ej., un grupo alquinilo C<sub>2-4</sub>, que contiene por lo menos un triple enlace en cualquier localización deseada y puede contener o no además uno o más dobles enlaces. Los grupos alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Entre los grupos alquinilo ejemplares se incluyen propinilo y butinilo.
- 10 La expresión "alquileo" se refiere a una cadena de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en la que n es un número entero, p.ej., 1 a 12, 1 a 6, 2 a 6 o 2 a 5, a menos que se limite específicamente.
- 15 La expresión "cicloalquilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (es decir, 3 a 10 átomos anulares de carbono), más convenientemente, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, p.ej., un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Entre los grupos cicloalquilo ejemplares se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un número más adecuado de átomos anulares de carbono es tres a seis.
- 20 El término "cicloalquenilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> (es decir, 3 a 10 átomos anulares de carbono), convenientemente un grupo cicloalquenilo C<sub>5-10</sub> (es decir, 5 a 10 átomos anulares de carbono), más convenientemente un grupo cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>, p.ej., un grupo cicloalquenilo C<sub>5-6</sub>. Entre los grupos cicloalquenilo ejemplares se incluyen ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Un número más adecuado de átomos anulares de carbono es cinco a seis.
- 25 El término "carbociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a cualquier sistema de anillos en el que la totalidad de los átomos anulares son carbonos y que contiene entre tres y doce átomos anulares de carbono, convenientemente entre tres y diez átomos de carbono y más convenientemente entre tres y ocho átomos de carbono. Los grupos carbociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados, pero no incluyen anillos aromáticos. Entre los ejemplos de grupos carbociclilo se incluyen los sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en particular los sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos. Entre otros grupos carbociclilo se incluyen los sistemas de anillos puenteados (p.ej., biciclo[2.2.1]heptenilo). Un ejemplo específico de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo. Un ejemplo adicional de un grupo carbociclilo es un grupo cicloalquenilo.
- 30 El término "heterociclilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo carbociclilo en el que uno o más (p.ej., 1, 2 o 3) átomos anulares han sido sustituidos por heteroátomos. El heteroátomo o heteroátomos se seleccionan comúnmente de N, S y O. Un ejemplo específico de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquilo (p.ej., ciclopentilo o más particularmente, ciclohexilo), en el que uno o más (p.ej., 1, 2 o 3, en particular 1 o 2, especialmente 1) átomos anulares son sustituidos por heteroátomos seleccionados de N, S u O. Entre los grupos heterociclilo ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano y piperidina, y entre los grupos heterociclilo ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen morfolina y piperazina. Un ejemplo específico adicional de un grupo heterociclilo es un grupo cicloalquenilo (p.ej., un grupo ciclohexenilo) en el que uno o más (p.ej., 1, 2 o 3, en particular 1 o 2, especialmente 1) átomos anulares han sido sustituidos por heteroátomos seleccionados de N, S y O. Un ejemplo de dicho grupo es dihidropirano (p.ej., 3,4-dihidro-2H-pirán-2-ilo). El grupo heterociclilo puede unirse a otra parte o partes de la molécula mediante un átomo anular de carbono o un átomo anular de nitrógeno.
- 35 La expresión "arilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un grupo arilo C<sub>6-12</sub>, convenientemente un grupo arilo C<sub>6-10</sub>, más convenientemente un grupo arilo C<sub>6-8</sub>. Los grupos arilo contienen por lo menos un anillo aromático (p.ej., uno, dos o tres anillos). Entre los grupos arilo con múltiples anillos aromáticos se incluyen anillos aromáticos fusionados y anillos aromáticos conectados entre sí mediante un enlace sencillo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con un anillo aromático es el fenilo. Un ejemplo de un grupo arilo típico con dos anillos aromáticos fusionados es el naftilo. Un ejemplo de un grupo aromático con dos anillos aromáticos conectados directamente es el bifenilo.
- 40 La expresión "heteroarilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un residuo arilo, en el que uno o más (p.ej., 1, 2, 3 o 4, convenientemente 1, 2 o 3) átomos anulares son sustituidos por heteroátomos, seleccionando comúnmente dichos heteroátomos de N, S y O, o por el contrario un anillo aromático de 5 elementos que contiene uno o más (p.ej., 1, 2, 3 o 4, convenientemente 1, 2 o 3) átomos anulares, seleccionando comúnmente dichos heteroátomos de N, S y O. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo no presentará ningún heteroátomo anular diferente de nitrógeno. Entre los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares con un heteroátomo se incluyen: anillos de cinco elementos (p.ej., pirrol, furano y tiofeno) y anillos de seis elementos (p.ej., piridina, tal como piridín-2-ilo, piridín-3-ilo y piridín-4-ilo). Entre los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares con dos heteroátomos se incluyen: anillos de cinco elementos (p.ej., pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, tal como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo e imidazol-4-ilo) y anillos de seis elementos (p.ej., piridazina, pirimidina y pirazina). Entre los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares con tres heteroátomos se incluyen: 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol y 1,2,4-oxadiazol. Entre los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares con cuatro heteroátomos se incluyen el tetrazol. Entre los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares se incluyen: indol (p.ej., indol-6-ilo), benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinazolina y purina. El grupo heteroarilo puede unirse a otra parte o partes de la molécula mediante un átomo anular de carbono o un átomo anular de nitrógeno.
- 45
- 50
- 55
- 60

Los grupos arilo y heteroarilo anteriormente indicados pueden, en caso apropiado, sustituirse opcionalmente con uno o más (p.ej., 1, 2 o 3, convenientemente 1 o 2) grupos, seleccionados cada uno independientemente, de grupos funcionales monovalentes o multivalentes (es decir, con una valencia superior a 1). Entre los grupos sustituyentes adecuados se incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, -alcoxi (p.ej., OMe), cicloalquilo, alqueniloxi, alquiniloxi, alcoxialquilo, nitro, halógeno (p.ej., flúor, cloro y bromo), ciano, hidroxilo, oxo, -C(O)-alquilo (p.ej., COMe), C(O)OH, -C(O)O-alquilo (p.ej., -C(O)OMe), -OC(O)-alquilo (p.ej., -OC(O)Me), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (p.ej., -NHMe), -N(alquilo)<sub>2</sub> (p.ej., dimetilamino-), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo) (p.ej., -C(O)NHMe), -NHC(O)-alquilo (p.ej., -NHC(O)Me), -C(NH)NH<sub>2</sub>, tioalquilo (p.ej., -tiometilo), -SO<sub>2</sub>alquilo (p.ej., SO<sub>2</sub>Me), -SO-alquilo (p.ej., -SOMe), -SO<sub>2</sub>-cicloalquilo y -SO-cicloalquilo. Más típicamente, se seleccionan sustituyentes de alquilo (p.ej., Me), fluoroalquilo (p.ej., CF<sub>3</sub> y CHF<sub>2</sub>), alcoxi (p.ej., OMe), halógeno e hidroxilo.

El término "-alquilarilo", a menos que se limite específicamente, se refiere a un residuo arilo que se conecta mediante una fracción alquilenilo, p.ej. una fracción alquilenilo C<sub>1-4</sub>. Un ejemplo de dicho grupo es bencilo: PhCH<sub>2</sub>-.

El término "halógeno" o "halo" comprende flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br).

El término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno que, junto con el átomo de carbono al que sustituye, forma un grupo carbonilo, C=O.

El término "-arilheterociclilo" se refiere a un residuo heterociclilo que está conectado mediante una fracción arilo.

Estereoisómeros:

Todos los posibles estereoisómeros de los compuestos reivindicados se encuentran incluidos en la presente invención.

En el caso de que los compuestos según la presente invención presenten por lo menos un centro quiral, pueden de acuerdo con ello existir como enantiómeros. En el caso de que los compuestos presenten dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que la totalidad de dichos isómeros y mezclas de los mismos se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Preparación y aislamiento de estereoisómeros:

En el caso de que los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención den lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándares, tales como la formación de parejas diastereoméricas mediante formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido de la cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de la separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Sales farmacéuticamente aceptables:

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales o solvatos, en toda referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende hacer referencia a una sal, solvato o polimorfo correspondiente, con la condición de que ello resulte posible o apropiado bajo las circunstancias.

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos que resultan adecuados para la utilización en medicina son aquellos en los que el contraión o solvente asociado resulta farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que presentan contraiones o solventes asociados no farmacéuticamente aceptables se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo para la utilización como intermediarios en la preparación de otros compuestos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Entre las sales adecuadas según la invención se incluyen las formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen las formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, mandélico, glutámico, aspártico, oxalacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluyendo ácido 4-metilcinámico y 4-

metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo, naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo, 1,4-bencenodiacrílico), isetiónico, perclórico, propiónico, glicólico, hidroxietanosulfónico, pamoico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico y trifluoroacético. Entre las sales de base farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales amónicas, sales metálicas, tales como las de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como las de calcio y magnesio y las sales con bases orgánicas, tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Se pretende que todas las formas de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se encuentren comprendidas en el alcance de la presente invención.

Formas de cristal polimorfo:

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se encuentren incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y dichos solvatos también se pretenden que se encuentren comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Grupos protectores:

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede resultar necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Lo anterior puede llevarse a cabo mediante grupos protectores convencionales, tales como los indicados en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "composición" pretende comprender un producto que comprende los compuestos reivindicados en cantidades terapéuticamente eficaces, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los compuestos reivindicados.

Portadores y aditivos para formulaciones galénicas:

Entre los portadores, los cuales pueden añadirse a la mezcla, se incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, ligantes adecuados, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, recubrimientos, agentes de desintegración, pigmentos y agentes colorantes.

De esta manera, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, entre los portadores y aditivos adecuados pueden incluirse ventajosamente agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y tabletas, entre los portadores y aditivos adecuados se incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y similares.

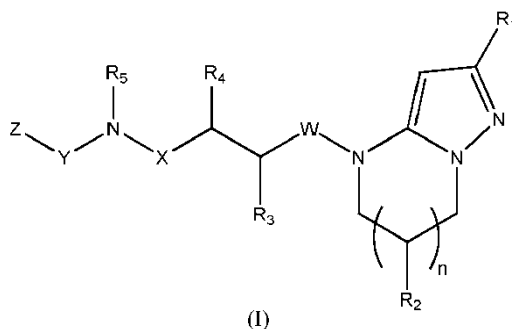
Entre los polímeros solubles como portadores de fármaco dirigibles pueden incluirse polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituido con residuo palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, el ácido poliláctico, poli(epsilon-caprolactona), el ácido polihidroxi-butérico, los poliortoésteres, los poliacetales, los polidihidropiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Entre los ligantes adecuados se incluyen, aunque sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares.

Entre los desintegrantes se incluyen, aunque sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Descripción resumida de la invención

Según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I),



o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos, en los que:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- R<sub>1</sub> representa H; alquilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales seleccionados independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-3</sub> y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>); -C(O)O-alquilo; haloalquilo, haloalcoxi o -alquilarilo, cada R<sub>2</sub> representa independientemente H, alquilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-3</sub> y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>); -alquilarilo; carbocicliilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> y halo); heterocicliilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>; -NH-alquilo; -N(alquilo)<sub>2</sub>; amino, hidroxilo, alcoxi o halo, n representa 0, 1 o 2, R<sub>3</sub> representa H o alquilo, R<sub>4</sub> representa H o alquilo, R<sub>5</sub> representa H o alquilo, W y X representan, cada uno independientemente, C=O, C=S o CH<sub>2</sub>, Y representa arilo o heteroarilo monocíclico de 6 elementos y Z representa arilo o heteroarilo.

#### Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Gráfico de barras que ilustra la inhibición de la actividad de Porcupine de mamífero por el compuesto 51 y el compuesto 110.

Figura 2: Gráfico que ilustra la eficacia del compuesto 51 en el modelo de ratón MMTV-Wnt1.

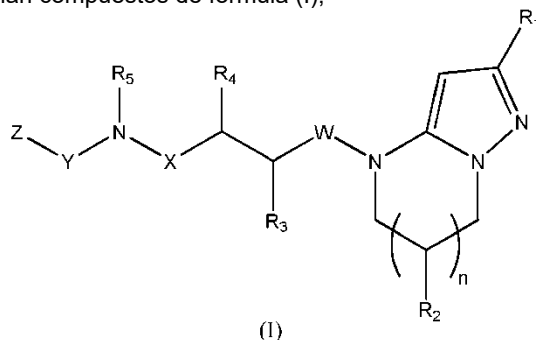
Figura 3: gráfico que ilustra la eficacia del compuesto 110 en el modelo de ratón MMTV-Wnt1.

Figura 4: imágenes que ilustra la inhibición de la palmitoilación de Wnt3a por el compuesto 51.

Figuras 5 a 7: Imágenes y gráficos que muestran los resultados del ensayo en agar blando. La figura 5 muestra los resultados para la línea celular AsPC-1 tratada con el compuesto 51. La figura 6 muestra los resultados para la línea celular HPAF-II tratada con el compuesto 51. La figura 7 muestra los resultados para la línea celular CFPAC-1 tratada con el compuesto 51.

#### Descripción detallada

Según la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I),



o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos, en los que:

R<sub>1</sub> representa H, alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-3</sub> y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>; -C(O)O-alquilo, haloalquilo, haloalcoxi o alquilarilo,

5 cada R<sub>2</sub> representa independientemente H, alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-3</sub> y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>; -alquilarilo; carbociclilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub> y halo; heterociclilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y -C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NH-alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, amino, hidroxilo, alcoxi o halo,

10 n representa 0, 1 o 2,

R<sub>3</sub> representa H o alquilo,

R<sub>4</sub> representa H o alquilo,

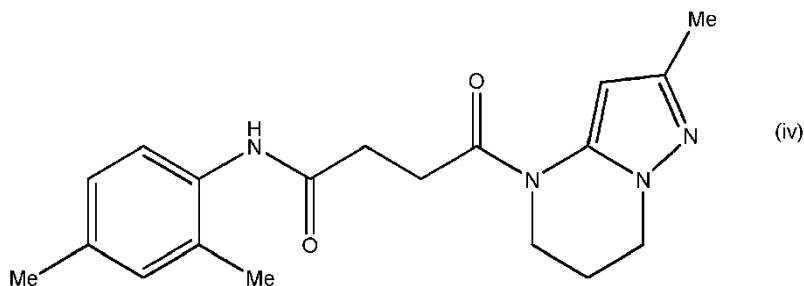
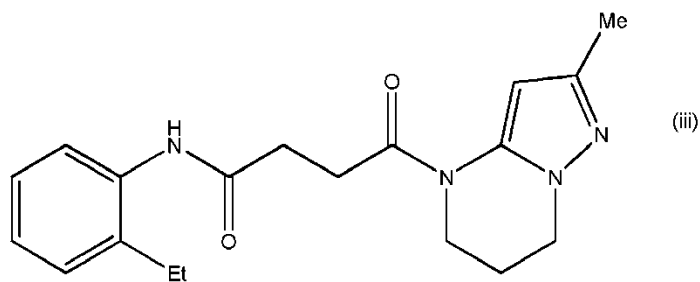
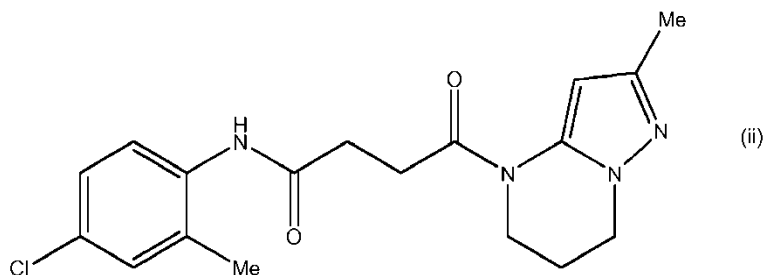
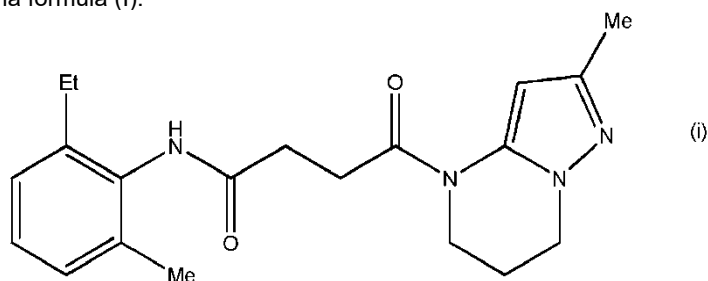
R<sub>5</sub> representa H o alquilo,

15 W y X representan, cada uno independientemente, C=O, C=S o CH<sub>2</sub>,

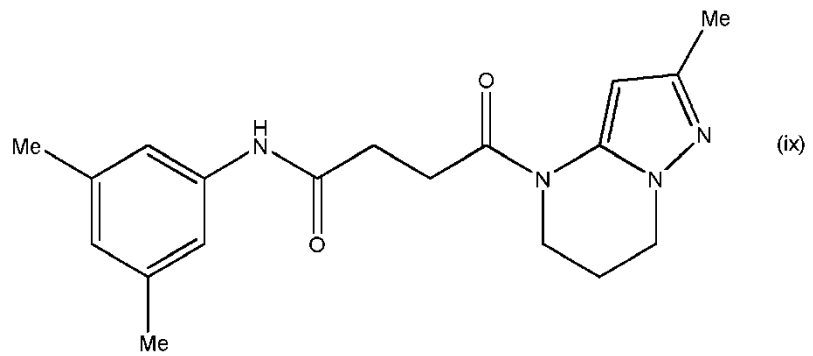
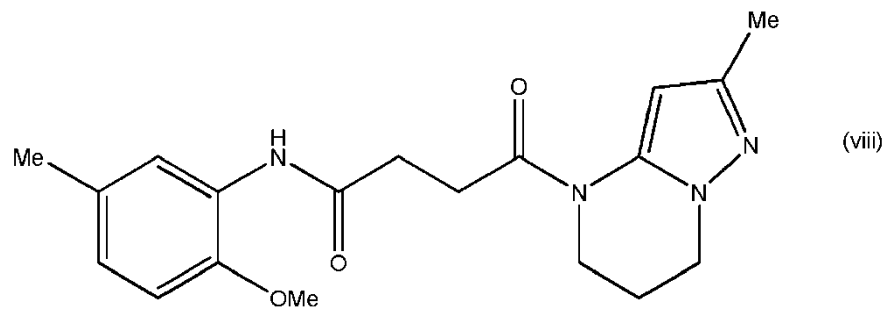
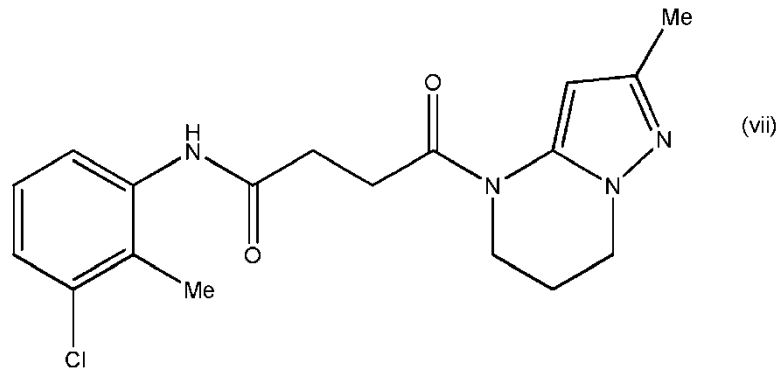
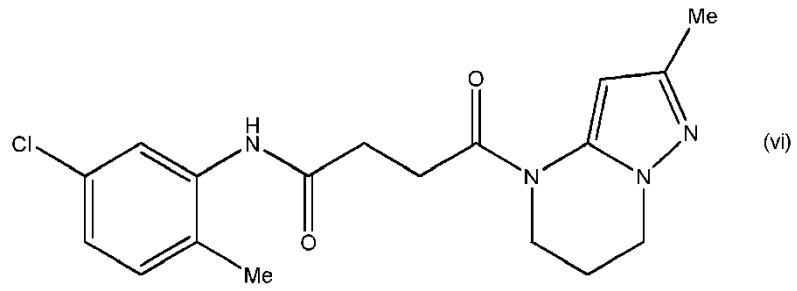
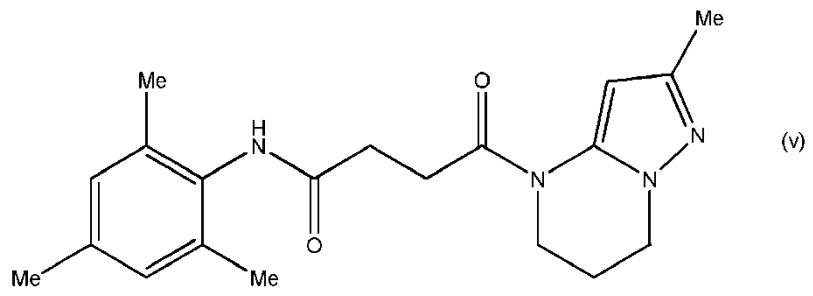
Y representa arilo o heteroarilo monocíclico de 6 elementos y

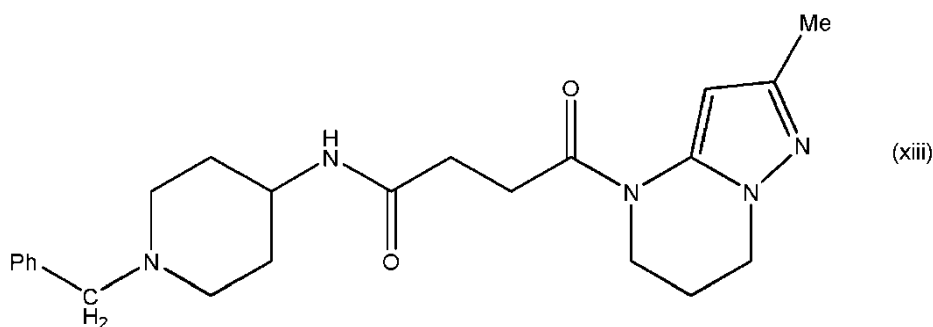
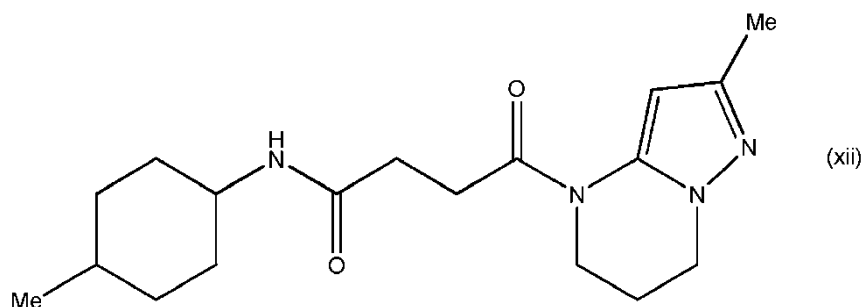
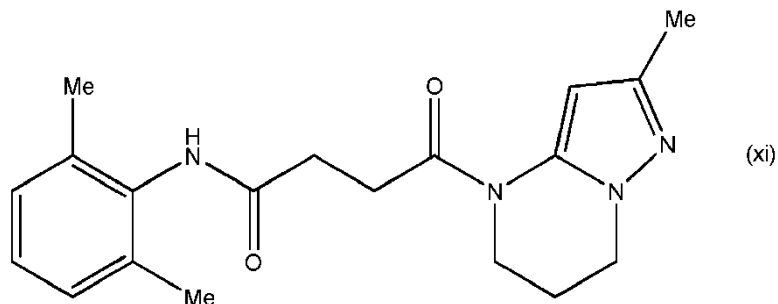
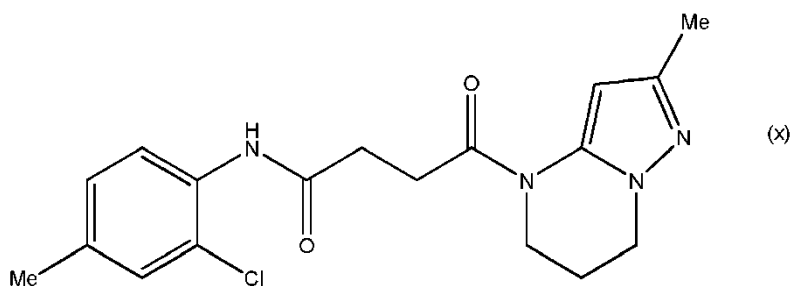
Z representa arilo o heteroarilo.

20 En una realización, uno o más cualesquiera, u opcionalmente la totalidad, de los compuestos siguientes están excluidos del alcance de la fórmula (I):









5

10

En el contexto de la variable Y, el término "arilo" se pretende que se refiere a "arileno" (p.ej., "fenilo" se pretende que se refiera a "fenileno" (es decir, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) debido a que Y es un grupo de enlace, no un grupo terminal. Los términos de otros anillos Y (p.ej., heteroarilo) deben interpretarse de manera similar. En el caso de que Y se refiere a estar no sustituido, ello se entiende que se refiere a ningún otro sustituyente aparte de Z y NR<sub>5</sub>. En el caso de que Y se refiere a estar monosustituido, ello se entiende que se refiere a un sustituyente aparte de Z y NR<sub>5</sub>.

15

En el caso de que R<sub>1</sub> represente alquilo que se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-3</sub> y -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> entre los sustituyentes ejemplares se incluyen metoxi, -NH<sub>2</sub>, -NH-metilo y -NH(metilo)<sub>2</sub>. Entre los ejemplos se incluye alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido), por ejemplo metilo, etilo, propilo (p.ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p.ej., n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (p.ej., n-pentilo) y hexilo (p.ej., n-hexilo). Son grupos de alquilo C<sub>1-6</sub> ejemplares, metilo y etilo, particularmente metilo.

20

En el caso de que R<sub>1</sub> represente -C(O)O-alquilo, entre los ejemplos se incluyen -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OPr y -C(O)OiPr. Un ejemplo específico es -C(O)OMe.

25

En el caso de que R<sub>1</sub> represente haloalquilo, entre los ejemplos se incluyen haloalquilo C<sub>1-6</sub>, tal como CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHFCH<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Un ejemplo específico es CF<sub>3</sub>.

En el caso de que  $R_1$  represente haloalcoxi, entre los ejemplos se incluyen haloalcoxi  $C_{1-6}$ , tales como  $OCF_3$ .

En el caso de que  $R_1$  represente alquilo que se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo  $C_{1-3}$  y  $-N$ (alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub> entre los sustituyentes ejemplares se incluyen metoxi,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -metilo y  $-NH$ (metilo)<sub>2</sub>. Entre los ejemplos se incluye alquilo  $C_{1-6}$  (p.ej., alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido), por ejemplo metilo, etilo, propilo (p.ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p.ej., n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (p.ej., n-pentilo) y hexilo (p.ej., n-hexilo). Un grupo alquilo  $C_{1-6}$  ejemplar es metilo.

En el caso de que  $R_2$  represente -alquilarilo, entre los ejemplos se incluye bencilo.

En el caso de que  $R_2$  represente carbociclilo que se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  (p.ej., metilo), alcoxi  $C_{1-6}$  (p.ej., metoxi), haloalquilo  $C_{1-6}$  (p.ej., fluorometilo, tal como trifluorometilo), haloalcoxi  $C_{1-6}$  (p.ej., fluorometoxi, tal como trifluorometoxi) y halo (p.ej., flúor, p.ej. Cloro), entre los ejemplos se incluye cicloalquilo  $C_3-C_6$ , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Entre los ejemplos sustituidos se incluyen ciclohexilo sustituido con metilo.

En el caso de que  $R_2$  represente heterociclilo que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  y  $-C(O)NH$ -alquilo  $C_{1-6}$ . Y puede representar heterociclilo que está sustituido opcionalmente con alquilo  $C_{1-6}$  (tal como metilo). Entre los ejemplos se incluye heterociclilo monocíclico. El grupo heterociclilo puede estar no sustituido o puede presentar, por ejemplo, uno o dos (p.ej., un) sustituyente (p.ej., un grupo metilo). Entre los ejemplos se incluye piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4,5-dihidropirazolilo y 4,5-dihidroisoxazolilo. Un ejemplo específico es pirrolidinilo.

En el caso de que  $R_2$  represente  $-NH$ -alquilo, entre los ejemplos se incluyen  $-NHMe$ ,  $NHET$ ,  $NHPr$  y  $NHiPr$ , en particular  $NHMe$ .

En el caso de que  $R_2$  represente  $-N$ (alquilo)<sub>2</sub>, entre los ejemplos se incluye  $-N(Me)_2$ .

En el caso de que  $R_2$  represente alcoxi, entre los ejemplos se incluye metoxi y etoxi, especialmente metoxi.

En el caso de que  $n$  represente 1, entre los ejemplos de  $-(CHR_2)_n-$  se incluye  $-CH_2-$  y  $-CH(CH_3)-$ .

En el caso de que  $n$  represente 2, entre los ejemplos de  $-(CHR_2)_n-$  se incluye  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$  y  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ . Un ejemplo de un grupo  $-(CHR_2)_2-$  es  $-CH_2-CH_2-$ .

En el caso de que  $R_3$  represente alquilo, entre los ejemplos se incluye alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, propilo (p.ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p.ej., n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (p.ej., n-pentilo) y hexilo (p.ej., n-hexilo). Un grupo alquilo  $C_{1-6}$  ejemplar es metilo.

En el caso de que  $R_4$  represente alquilo, entre los ejemplos se incluye alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, propilo (p.ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p.ej., n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (p.ej., n-pentilo) y hexilo (p.ej., n-hexilo). Un grupo alquilo  $C_{1-6}$  ejemplar es metilo.

En el caso de que  $R_5$  represente alquilo, entre los ejemplos se incluye alquilo  $C_{1-6}$ , tal como metilo, etilo, propilo (p.ej., n-propilo, isopropilo), butilo (p.ej., n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo), pentilo (p.ej., n-pentilo) y hexilo (p.ej., n-hexilo). Un grupo alquilo  $C_{1-6}$  ejemplar es metilo.

En el caso de que  $Y$  represente arilo, entre los ejemplos se incluye fenilo sustituido opcionalmente. Entre los sustituyentes ejemplares se incluye uno o más sustituyentes (p.ej., uno o dos, especialmente un) sustituyente, seleccionado cada uno independientemente, de alquilo  $C_{1-6}$  (tal como metilo), alcoxi  $C_{1-6}$  (tal como metoxi), halo y haloalquilo  $C_{1-6}$  (tal como fluorometilo, p.ej., trifluorometilo). Entre los ejemplos se incluye fenilo no sustituido, metilfenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, clorofenilo y trifluorometilfenilo. Entre los ejemplos específicos se incluye fenilo no sustituido. Entre los ejemplos específicos se incluye además metilfenilo, metoxifenilo y fluorofenilo.  $Z$  y  $NR_5$  pueden situarse en el anillo fenilo en las posiciones 1 y 4 uno respecto a otro (es decir,  $Z$  y  $NR_5$  se encuentran relacionados en para).

En el caso de que  $Y$  represente anillos de heteroarilo monocíclico de 6 elementos, los ejemplos de heteroarilo monocíclico pueden comprender uno, dos o tres heteroátomos anulares (p.ej., uno o dos, p.ej. uno), incluyendo uno o dos átomos de nitrógeno (p.ej., uno o, p.ej., dos) y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. Entre los grupos de heteroarilo monocíclico de 6 elementos ejemplares se incluye piridinilo. Entre los grupos de heteroarilo monocíclico de 6 elementos ejemplares también se incluye piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. En el caso de que  $Y$  sea un heteroarilo monocíclico de 6 elementos, puede situarse  $Z$  y  $NR_5$  en el anillo en las posiciones 1 y 4 uno respecto a otro (es decir,  $Z$  y  $NR_5$  se encuentran relacionados en para). El grupo heteroarilo anteriormente indicado puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más (p.ej., uno o dos, particularmente uno) sustituyentes. Los sustituyentes ejemplares se seleccionan independientemente de alquilo  $C_{1-6}$  (tal como metilo), alcoxi  $C_{1-6}$  (tal como metoxi), halo (tal

- como flúor) y haloalquilo C<sub>1-6</sub> (tal como fluorometilo, p.ej., trifluorometilo). En el caso de que Y sea heteroarilo no sustituido, entre los ejemplos se incluye isoxazolilo (p.ej., isoxazolil-5-ilo (en el que NR<sub>5</sub> se encuentra en la posición 5 y Z se encuentra en la posición 3) e isoxazolil-3-ilo (en el que NR<sub>5</sub> se encuentra en la posición 3 y Z se encuentra en la posición 5), especialmente isoxazol-5-ilo), oxadiazolilo, piridinilo (p.ej., piridín-2-ilo o piridín-3-ilo), piridazinilo (p.ej., piridazín-3-ilo), pirimidinilo (p.ej., pirimidín-3-ilo), pirazinilo (p.ej., pirazín-2-ilo). En el caso de que Y sea heteroarilo sustituido, Y puede, por ejemplo, sustituirse con metilo o flúor. En el caso de que Y sea heteroarilo sustituido, entre los ejemplos se incluye metilpiridinilo, fluoropiridinilo, metilpiridazinilo, metilpirazinilo, metilpirimidinilo y 1-metilpirazolilo.
- En el caso de que Z representa arilo, entre los ejemplos se incluye fenilo opcionalmente sustituido. Entre los sustituyentes ejemplares se incluye uno o más (p.ej., uno o dos, especialmente uno) sustituyentes, seleccionada cada uno independientemente de flúor, cloro, bromo, amino, metoxi, metilo, haloalquilo (p.ej., fluorometilo, tal como trifluorometilo), -COOH, -C(O)NMe<sub>2</sub>, dimetilamino y -NHC(O)Me. Entre los ejemplos se incluye fenilo no sustituido. Entre los ejemplos sustituidos se incluye fluorofenilo (p.ej., 2-fluorofenilo y 4-fluorofenilo), clorofenilo (p.ej., 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 3,4-diclorofenilo), bromofenilo (p.ej., 2-bromofenilo, 3-bromofenilo y 4-bromofenilo), aminofenilo (p.ej., 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo), metoxifenilo (p.ej., 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo y 4-metoxifenilo), metilfenilo (p.ej., 2-metilfenilo, 3-metilfenilo y 4-metilfenilo), fluorometilfenilo (p.ej., 3-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometilfenilo), carboxifenilo (p.ej., 3-(COOH)-fenilo), 3-(C(O)NMe<sub>2</sub>)-fenilo, 3-dimetilaminofenilo y 3-(NHC(O)Me)-fenilo.
- En el caso de que Z represente heteroarilo, entre los ejemplos se incluyen anillos heteroarilo monocíclicos (p.ej. de 5 y 6 elementos) y bicíclicos (p.ej. de 9 y 10 elementos), especialmente anillos monocíclicos. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico comprenden uno, dos o tres heteroátomos anulares (p.ej., uno o dos, p.ej., uno), incluyendo uno o dos átomos de nitrógeno (p.ej., uno o, p.ej., dos) y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. Entre los grupos de heteroarilo monocíclico de 5 elementos ejemplares se incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Entre los grupos de heteroarilo monocíclico de 6 elementos ejemplares se incluye piridinilo. Entre los grupos de heteroarilo monocíclico de 6 elementos ejemplares también se incluye piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. El grupo heteroarilo anteriormente indicado puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más (p.ej., uno o dos, particularmente uno) sustituyentes. Los sustituyentes ejemplares se seleccionan independientemente de metilo, flúor, cloro, amino, halometilo (p.ej., fluorometilo, tal como trifluorometilo). Entre los ejemplos no sustituidos se incluyen piridinilo (p.ej., piridín-2-ilo, piridín-3-ilo y piridín-4-ilo), pirazinilo (p.ej., pirazín-2-ilo), piridazinilo (p.ej., piridazín-3-ilo), pirimidinilo (p.ej., pirimidín-2-ilo, pirimidín-4-ilo y pirimidín-5-ilo), oxazolilo (p.ej., oxazol-2-ilo y oxazol-5-ilo), tiazolilo (p.ej., tiazol-2-ilo y tiazol-5-ilo) y pirazolilo (p.ej., pirazol-1-ilo). Entre los ejemplos sustituidos se incluye cloropiridinilo (p.ej., 4-cloropiridín-2-ilo, 2-cloropiridín-2-ilo y 5-cloropiridín-3-ilo), fluoropiridinilo (p.ej., 4-fluoropiridín-2-ilo, 5-fluoropiridín-2-ilo y 5-fluoropiridín-3-ilo), metilpiridinilo (p.ej., 2-metilpiridín-5-ilo, 6-metilpiridín-2-ilo y 5-metilpiridín-3-ilo), fluorometilpiridinilo (p.ej., 5-trifluorometilpiridín-3-ilo), aminopiridinilo (p.ej., 5-aminopiridín-3-ilo), metilpirazinilo (p.ej., 5-metilpirazín-2-ilo), metiltiazolilo (p.ej., 2-metiltiazol-4-ilo) y metilpirazolilo (p.ej., 1-metilpirazol-5-ilo).
- En el caso de que Z represente -alquilarilo, entre los ejemplos se incluye bencilo.
- En el caso de que Z represente -alquilheteroarilo (p.ej., -CH<sub>2</sub>-heteroarilo), entre los ejemplos se incluyen -alquilpirrolilo, -alquilpirazolilo, -alquilimidazolilo, -alquioxazolilo, -alquilisoxazolilo, -alquiltiazolilo, -alquiltiazolilo, -alquilisotiazolilo, -alquioxadiazolilo, -alquiltiadiazolilo, -alquilpiridinilo, -alquilpiridazinilo, -alquilpirimidinilo y -alquilpirazinilo.
- En el caso de que Z represente -arilcarbociclilo, en el que carbociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., metilo), alcoxi C<sub>1-6</sub> (p.ej., metoxi), haloalquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., fluorometilo, tal como trifluorometilo), haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (p.ej., fluorometoxi) y halo (p.ej., flúoro, p.ej., cloro), Z puede ser fenilcarbociclilo. El anillo carbociclilo puede estar no sustituido o puede estar sustituido con uno o más grupos de alquilo C<sub>1-6</sub>. El anillo carbociclilo puede ser monocíclico. Un anillo carbociclilo ejemplar es el cicloalquilo. Entre los ejemplos se incluye ciclopropilfenilo y ciclohexilfenilo.
- En el caso de que Z represente -arilheterociclilo, en el que heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., metilo), -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., -C(O)Ometilo), -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., -C(O)metilo), -C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub> (p.ej., -C(O)NH-metilo), Z puede ser -fenilheterociclilo. El anillo heterociclilo puede ser monocíclico y puede contener uno o dos (p.ej., uno) átomos de nitrógeno. Entre los ejemplos se incluyen morfolilfenilo, piperazinilfenilo, piperidinilfenilo y pirrolidinilfenilo. Un ejemplo específico es 3-(morfolín-4-il)fenilo.
- Convenientemente, R<sub>1</sub> representa H, metilo, etilo, -C(O)OMe, CF<sub>3</sub> o OMe. En una realización, R<sub>1</sub> representa metilo.
- Convenientemente, cada R<sub>2</sub> representa independientemente H o alquilo. Más convenientemente, R<sub>2</sub> representa H o metilo. En una realización, R<sub>2</sub> representa H. En una realización, R<sub>2</sub> representa metilo.
- Convenientemente, n representa 0 o 1, por ejemplo n representa 1.

Convenientemente, R<sub>3</sub> representa H o metilo, por ejemplo R<sub>3</sub> representa H.

5

Convenientemente, R<sub>4</sub> representa H o metilo, por ejemplo R<sub>4</sub> representa H.

Convenientemente, R<sub>5</sub> representa H o metilo, por ejemplo R<sub>5</sub> representa H.

Convenientemente, W y X son iguales entre sí.

10

Convenientemente, W y X representan, cada uno, C=O.

15

Convenientemente, Y representa arilo (p.ej., fenilo) o heteroarilo monocíclico de 6 elementos que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares, incluyendo uno o dos átomos de nitrógeno, tales como piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo. En una realización, Y representa fenilo. En una realización, Y representa heteroarilo monocíclico de 6 elementos. En una realización Y se sustituye con uno o más sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, Y no se encuentra sustituido. En una realización, Y se encuentra monosustituido. En el caso de que Y presente 6 elementos, convenientemente Z y NR<sub>5</sub> se sitúan en el anillo en las posiciones 1 y 4 uno respecto a otro (es decir, Z y NR<sub>5</sub> se encuentran relacionados en para).

20

Convenientemente, Z representa arilo (p.ej., fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo de 6 elementos, tal como piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, especialmente piridinilo; o heteroarilo de 5 elementos, tal como oxazolilo, tiazolilo o pirazolilo). En una realización, Z representa heteroarilo. En una realización, Z representa arilo. En una realización, Z no representa metilo o etilo. En una realización, Z no representa alquilo no sustituido.

25

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa H; n representa 1; W y X representan, cada uno, C=O; R<sub>3</sub> representa H; R<sub>4</sub> representa H; Y representa fenilo y Z representa fenilo, que se sustituye opcionalmente con flúor, cloro, amino, metilo o metoxi.

30

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa H; n representa 1; W y X representan, cada uno, C=O; R<sub>3</sub> representa H; R<sub>4</sub> representa H; Y representa piridinilo y Z representa piridinilo, que se sustituye opcionalmente con flúor, cloro, metilo, amino o trifluorometilo.

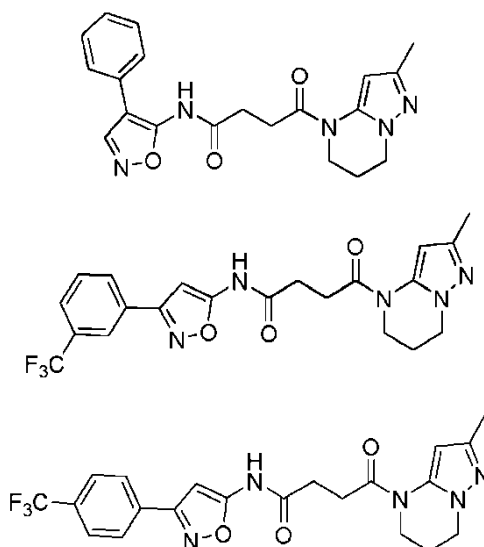
35

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> representa metilo; R<sub>2</sub> representa H; n representa 1; W y X representan, cada uno, C=O; R<sub>3</sub> representa H; R<sub>4</sub> representa H; Y representa piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y Z representa piridinilo, que se sustituye opcionalmente con flúor, cloro, metilo, amino o trifluorometilo.

En una realización, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son todos H, n=1 y W y X son ambos C=O.

40

En una realización, los compuestos siguientes de fórmula (I) resultan excluidos:



45

En una realización, Z no se sustituye con fenilo, con trifluoroalquilo.

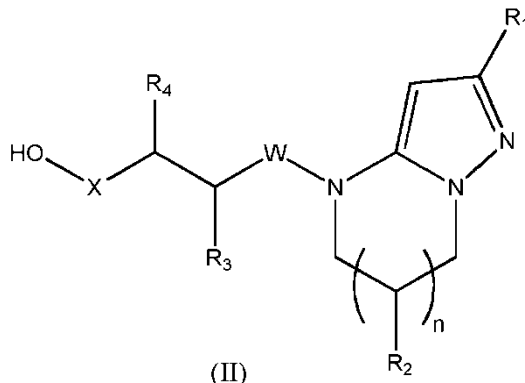
50

En una realización, en el caso de que Y sea isoxazolilo, Z no se sitúa en la posición 4 del anillo isoxazolilo.

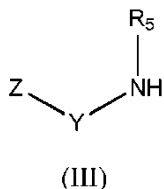
En una realización, los compuestos de fórmula (I) presentan una IC<sub>50</sub> contra las células HEK293-STF3A inferior a aproximadamente 10 micromolar.

Procedimientos

- 5 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que W y X representan, cada uno, C=O, que comprende una reacción de acoplamiento de amida de un compuesto de fórmula (II):

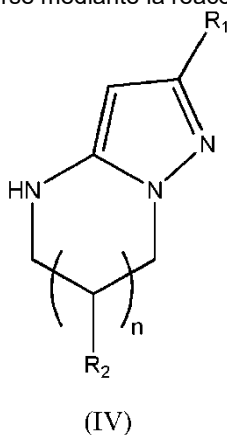


- 10 o un derivado protegido del mismo, en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W y X son tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)

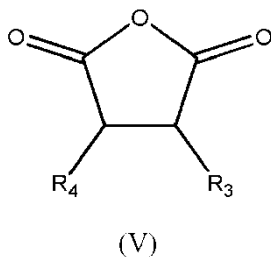


o un derivado protegido del mismo, en el que R<sub>5</sub>, Y y Z son tal como se ha definido anteriormente.

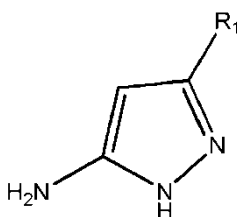
- 15 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (IV),



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (V):

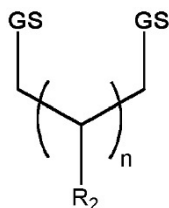


- 20 en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tal como se ha definido anteriormente. Un solvente ejemplar para dicha reacción es el cloroformo. Pueden prepararse compuestos de fórmula (IV) mediante la reacción de compuestos de fórmula (VI):



(VI)

en la que R<sub>1</sub> se define tal como anteriormente, con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

- 5 en la que R<sub>2</sub> y n son tal como se ha definido anteriormente y en la que GS representa un grupo saliente, tal como Br, I, tosilato, etc. La reacción puede tener lugar en presencia de trietilamina u otra base amina (DBU, DBN, etc.) y un solvente, tal como 1,4-dioxano u otro solvente aprótico dipolar.
- 10 Pueden sintetizarse compuestos de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de acoplamiento de Suzuki. en el caso de que Y sea isoxazol, pueden sintetizarse alternativamente compuestos de fórmula (III) a partir del oxopropanonitrilo correspondiente mediante reacción con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de hidróxido sódico. El oxopropanonitrilo puede obtenerse a partir del éster correspondiente.
- 15 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que W y X representan, cada uno, CH<sub>2</sub> o un derivado protegido del mismo, que comprende la conversión de los grupos W y X de compuestos de fórmula (I) de grupos C=O a grupos CH<sub>2</sub>. Dicha conversión puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante reducción utilizando dimetilsulfuro de borano.
- 20 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en la que W y X representan, cada uno, C=S, o un derivado protegido del mismo, que comprende la conversión de los grupos W y X de compuestos de fórmula (I) de grupos C=O a grupos C=S. Dicha conversión puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la utilización de reactivo de Lawesson.
- 25 Usos terapéuticos
- La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para la utilización como medicamento.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden presentar una IC<sub>50</sub> contra STF3A inferior a 20 micromolar, p.ej. inferior a 10 micromolar. La IC<sub>50</sub> puede ser inferior a 5, 2, 1, 0,5, 0,2 o 0,1 micromolar. Puede ser de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 micromolar, o de entre aproximadamente 0,01 y 5, de entre 0,01 y 1, de entre 0,01 y 0,5, de entre 0,01 y 0,1, de entre 0,01 y 0,05, de entre 0,1 y 5, de entre 0,1 y 1, de entre 0,1 y 0,5, de entre 0,1 y 10, de entre 0,5 y 10, de entre 1 y 10, de entre 5 y 10, de entre 1 y 5 o de entre 0,1 y 0,5, p.ej. de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 micromolar.
- 35 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para la utilización en la modulación de la ruta de WNT.
- 40 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada a actividad de la ruta de WNT.
- La enfermedad o condición anteriormente indicada se selecciona convenientemente del grupo que consiste en cáncer, fibrosis, células madre y retinopatía diabética, artritis reumatoide, soriasis e infarto de miocardio.
- 45 El cáncer puede ser un cáncer caracterizado por una actividad elevada de WNT.
- La enfermedad o condición puede ser un cáncer, tal como el cáncer cervical, de colon, de mama, de vejiga, de cabeza y cuello, gástrico, pulmonar, ovárico, de próstata, de tiroides, pulmonar de células no pequeñas, así como la leucemia

linfocítica crónica, el mesotelioma, el melanoma, el adenocarcinoma pancreático, el carcinoma de células basales, el osteosarcoma, el carcinoma hepatocelular, el tumor de Wilms o el meduloblastoma o una enfermedad fibrótica, tal como la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis cutánea o la fibrosis renal, o una enfermedad degenerativa, o una enfermedad metabólica, tal como la retinopatía diabética.

5

#### Composiciones farmacéuticas

Con el fin de preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, puede utilizarse por lo menos un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con por lo menos uno de los demás agentes anteriormente indicados a modo del ingrediente o ingredientes activos. El ingrediente o ingredientes activos se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico según técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, en el que el portador puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p.ej. oral o parenteral, tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de administración oral, puede utilizarse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De esta manera, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, entre los portadores y aditivos adecuados pueden incluirse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas de gelatina y tabletas, entre los portadores y aditivos adecuados se incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de administración oral más ventajosa, en cuyo caso se utilizan evidentemente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, en las tabletas puede aplicarse un recubrimiento de azúcar o entérico mediante técnicas estándares. Para la administración parenteral, el portador habitualmente comprende agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación.

25

También pueden prepararse suspensiones inyectables, en las que pueden utilizarse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contienen, por cada unidad de administración, p.ej., tableta, cápsula, polvos, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente o ingredientes activos necesaria para administrar una dosis eficaz tal como se ha indicado anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contienen, por cada unidad de administración, p.ej., tableta, cápsula, polvos, inyección, supositorio, cucharadita y similares, entre aproximadamente 0,03 mg y 100 mg/kg (preferentemente 0,1 a 30 mg/kg) y pueden administrarse a una dosis de entre aproximadamente 0,1 y 300 mg/kg al día (preferentemente 1 a 50 mg/kg al día) de cada ingrediente activo o combinación de los mismos. Sin embargo, las dosis pueden modificarse dependiendo de las necesidades de los pacientes, la severidad de la condición bajo tratamiento y el compuesto que se utiliza. Puede realizarse la administración diaria o la administración post-periódica.

35

Preferentemente, dichas composiciones se presentan en formas de administración unitaria, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, sprays de aerosol o líquidos dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para la administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración mediante inhalación o insuflado. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración de una vez a la semana o de una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, p.ej., ingredientes de tableteo convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p.ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al hacer referencia a dichas composiciones de preformulación como homogéneas, se hace referencia a que el ingrediente activo está disperso uniformemente en toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida seguidamente se subdivide en formas de administración unitaria del tipo indicado anteriormente que contienen entre 0,1 y aproximadamente 500 mg de cada ingrediente activo o combinaciones de los mismos de la presente invención.

40

Las tabletas o píldoras de las composiciones de la presente invención pueden recubrirse o de otro modo formar composiciones para proporcionar una forma de administración que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir un componente de administración interno y uno externo, encontrándose este último en forma de una cubierta que envuelve al primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o para que se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con dichos materiales, tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

55

Dichas formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones de la presente invención para la administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, convenientemente jarabes saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como el aceite de semilla

65



de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de coco o el aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 100 mg, preferentemente entre aproximadamente 5 y 50 mg de cada compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Entre los portadores se incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, ligantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, pigmentos y recubrimientos. Entre las composiciones adecuadas para la administración oral se incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, pastillas, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación temporizada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Entre las formas útiles para la administración parenteral se incluyen las soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante la utilización tópica de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches transdérmicos bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Para la administración en forma de sistema de administración transdérmico, la administración de dosis evidentemente será continua y no intermitente durante la totalidad del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, en caso que se desee o resulte necesario, también pueden incorporarse en la mezcla ligantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Entre los ligantes adecuados se incluyen, aunque sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los desintegrantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizadas adecuadas, tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se utilizan preparaciones isotónicas, que generalmente contienen conservantes adecuados, en el caso de que se desee la administración intravenosa.

Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos o combinaciones de la presente invención también pueden administrarse mediante la utilización de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse además con polímeros solubles a modo de portadores de fármaco dirigibles. Entre dichos polímeros pueden incluirse polivinilpirrolidona, copolímero de pirán, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol, o polietil enoóxidepolilisina sustituida con residuo palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, el ácido poliláctico, poli(epsilon-caprolactona), el ácido polihidroxi-butérico, los poliortoésteres, los poliacetales, los polidihidropiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Pueden administrarse compuestos o combinaciones de la presente invención en cualquiera de las composiciones anteriormente indicadas y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica en todo caso en que se requiera el tratamiento de los trastornos referenciados.

La dosis diaria de los productos puede modificarse en un amplio abanico, de 0,01 a 1.000 mg por mamífero al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de tabletas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de cada ingrediente activo o combinaciones de los mismos para el ajuste sintomático de la dosis en el paciente que debe tratarse. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el intervalo es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos o combinaciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

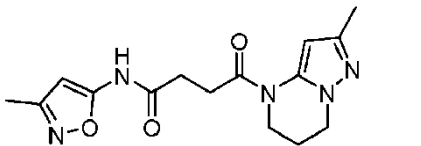
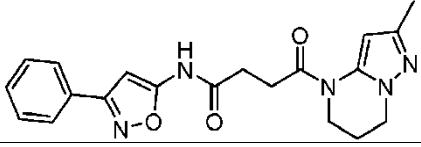
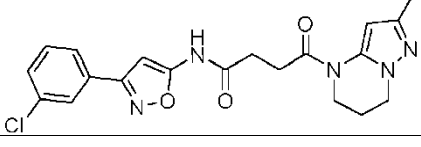
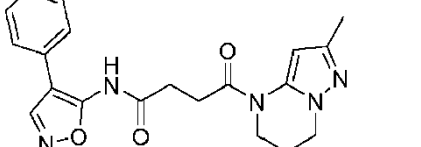
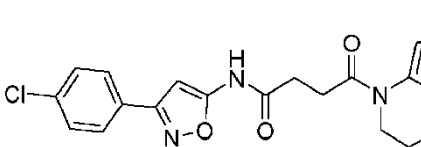
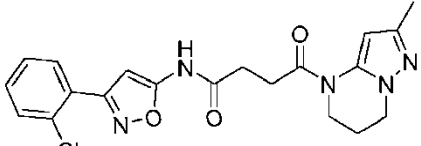
5 Las dosis óptimas que deben administrarse pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la materia y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y lo avanzado de la condición patológica. Además, algunos factores asociados al paciente particular bajo tratamiento, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosis.

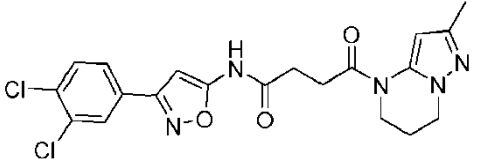
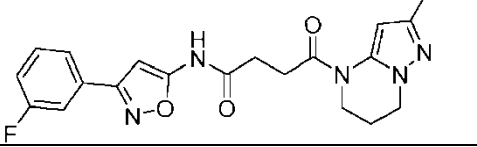
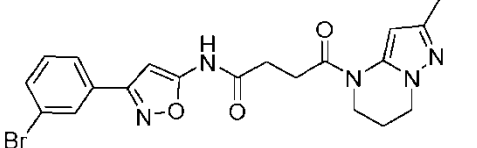
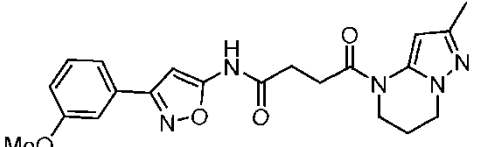
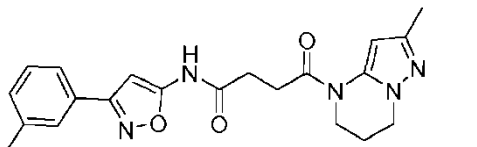
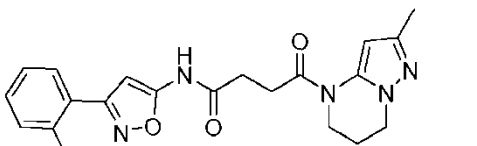
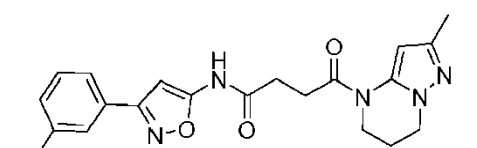
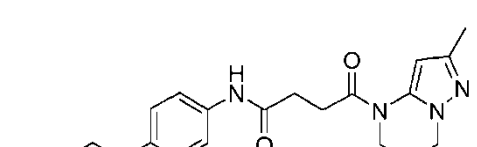
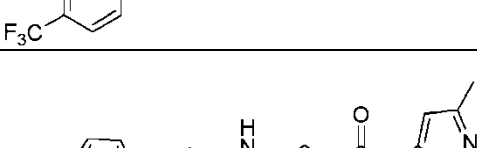
10 En un aspecto adicional, la invención proporciona además un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con por lo menos uno de los otros agentes anteriormente indicados y un portador farmacéuticamente aceptable.

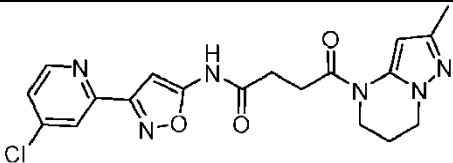
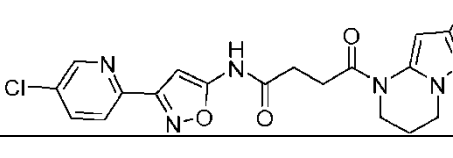
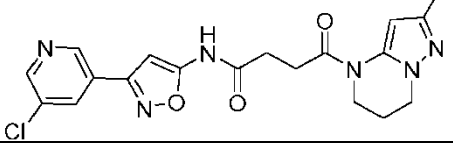
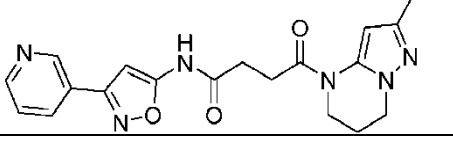
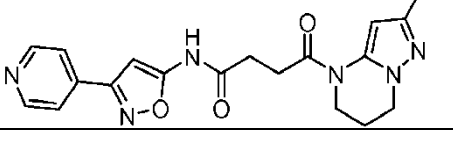
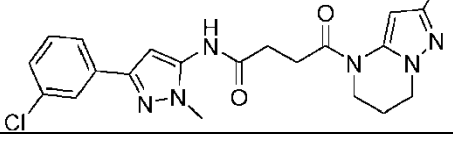
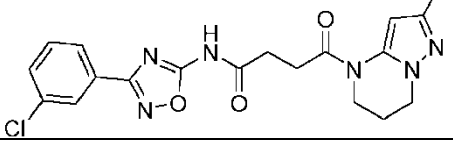
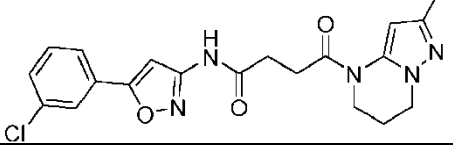
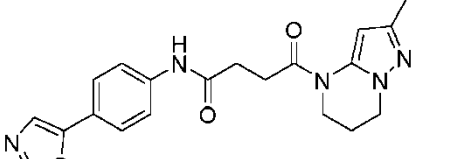
15 Las composiciones preferentemente se encuentran en una forma de dosis unitaria en una cantidad apropiada para la dosis diaria relevante.

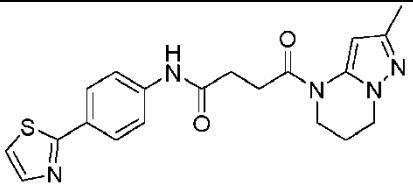
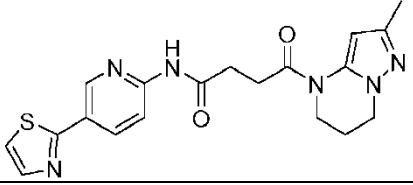
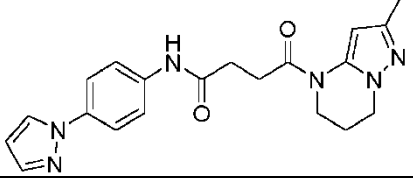
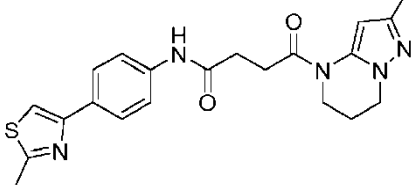
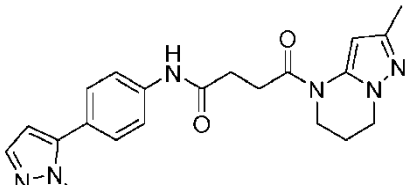
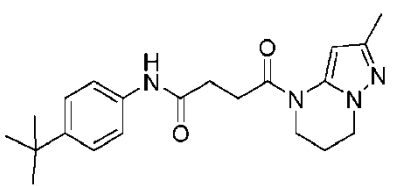
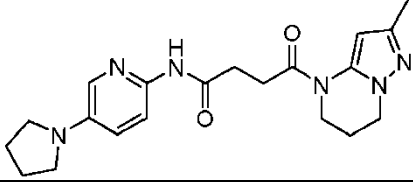
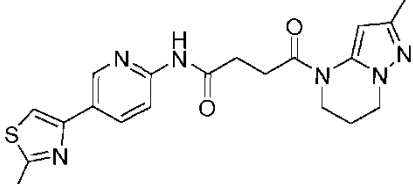
Entre las dosis adecuadas, incluyendo especialmente las dosis unitarias, de los compuestos de la presente invención, se incluyen las dosis conocidas, incluyendo dosis unitarias para dichos compuestos tal como se indican o se referencian en un texto de referencia, tal como las farmacopeas británica y US, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (por ejemplo, ver la edición 31<sup>o</sup>, página 341 y páginas citadas en ella) o las publicaciones anteriormente mencionadas.

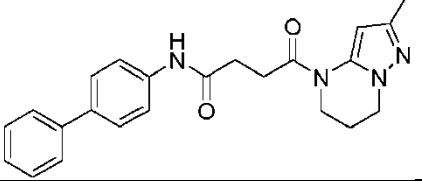
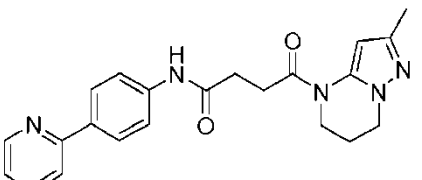
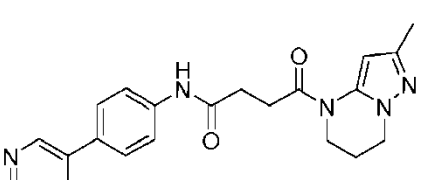
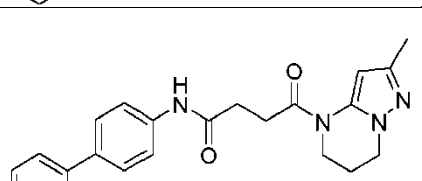
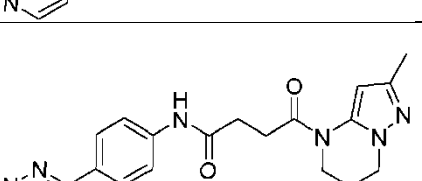
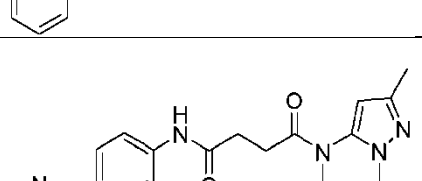
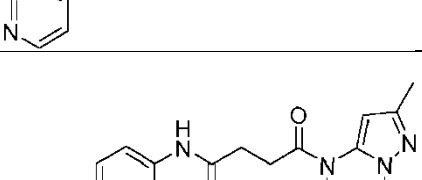
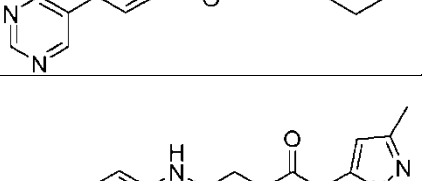
## 20 Ejemplos

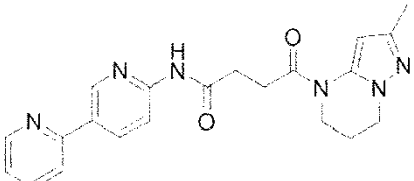
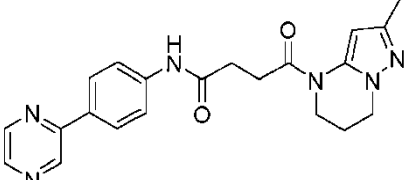
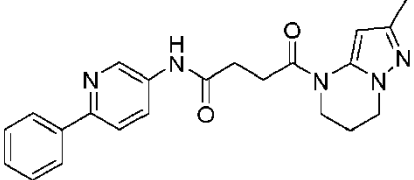
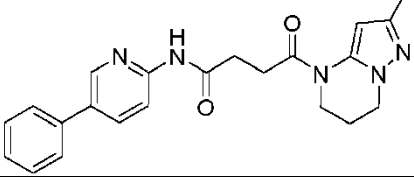
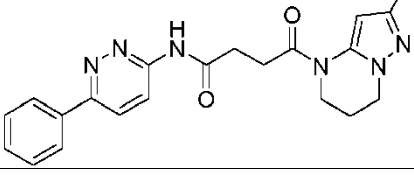
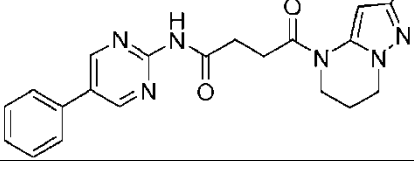
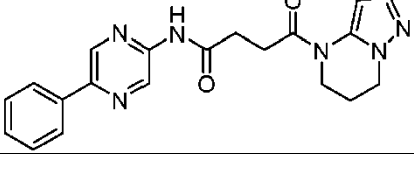
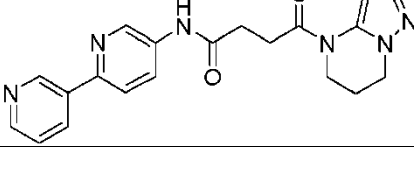
ID de comp.	Estructura	Nombre de IUPAC	IC <sub>50</sub> de STF3A (μM)
1 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-oxobutanamida	>10
2 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(3-fenilisoxazol-5-il)butanamida	<1
3 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
4 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-fenilisoxazol-5-il)butanamida	>10
5 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
6 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
7 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3,4-diclorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-	>10

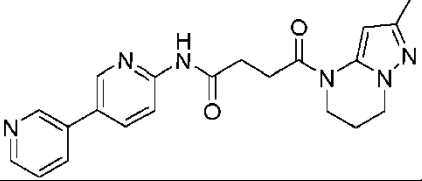
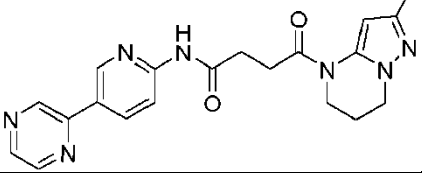
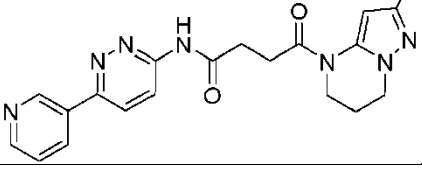
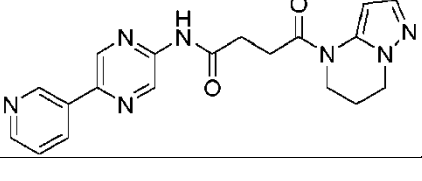
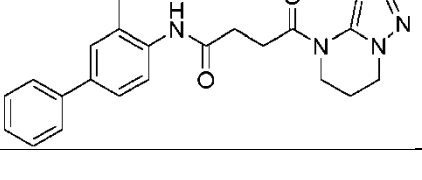
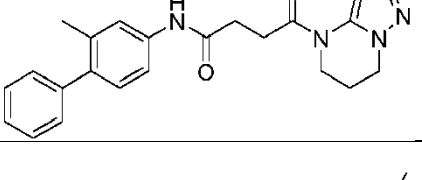
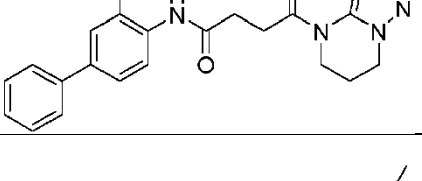
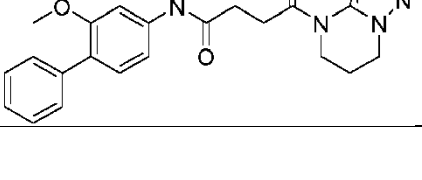
		a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	
8 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
9 (Ejemplo de Referencia)		N-[3-(3-bromofenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida	<1
10 (Ejemplo de Referencia)		N-[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida	<5
11 (Ejemplo de Referencia)		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-N-[3-(3-metilfenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-oxobutanamida	>10
12 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(3-(o-tolil)isoxazol-5-il)butanamida	<0,1
13 (Ejemplo de Referencia)		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-oxazol-5-il}butanamida	>10
14		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida	>10
15 (Ejemplo de Referencia)		N-[3-(4-aminofenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida	>10
16 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(4-cloropiridín-2-il)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10

			
17 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(5-cloropiridín-2-il)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
18 (Ejemplo de Referencia)		N-[3-(5-cloropiridín-3-il)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida	<5
19 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(3-(piridín-3-il)isoxazol-5-il)butanamida	>10
20 (Ejemplo de Referencia)		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-[3-(piridín-4-il)-1,2-oxazol-5-il]butanamida	>10
21 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
22 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
23 (Ejemplo de Referencia)		N-[5-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-3-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida	<1
24		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)-4-oxobutanamida	<5
25		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)-4-oxobutanamida	<0,1

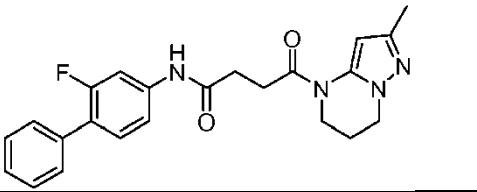
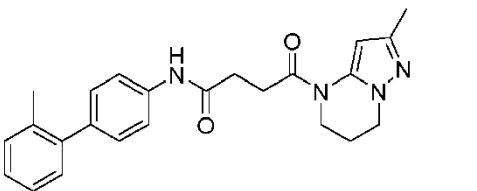
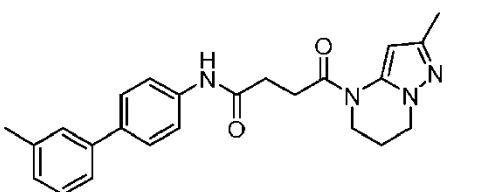
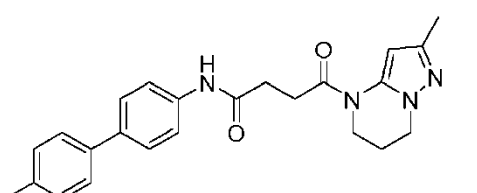
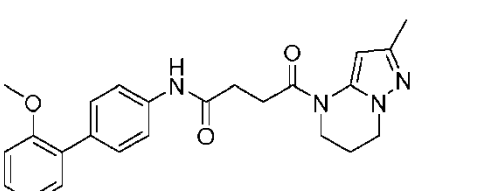
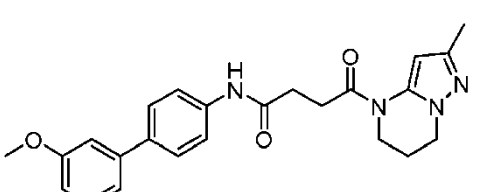
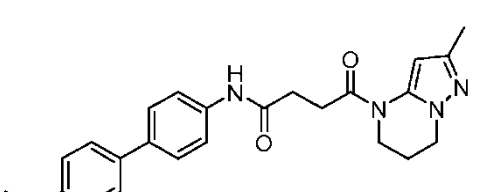
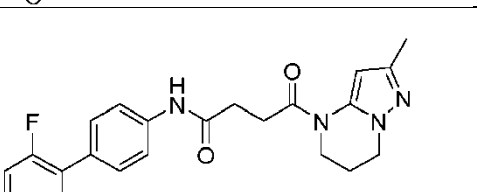
			
26		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(tiazol-2-il)piridín-2-il)butanamida	<0,1
27		N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
28		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(2-metil-4-tiazol-4-il)fenil)-4-oxobutanamida	<0,1
29		N-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
30 (Ejemplo de Referencia)		N-(4-(terc-butil)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
31 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirrolidín-1-il)fenil)butanamida	<5
32		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(2-metil-4-tiazol-4-il)fenil)-4-oxobutanamida	<0,1

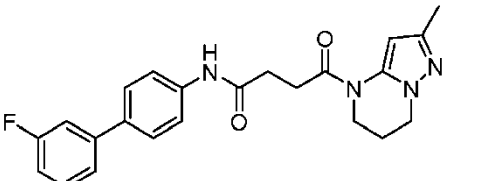
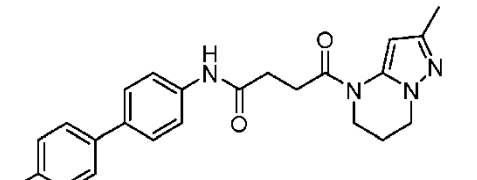
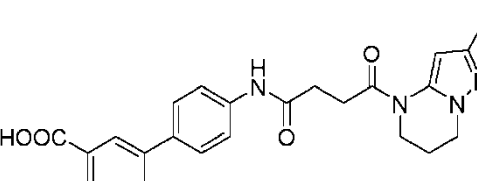
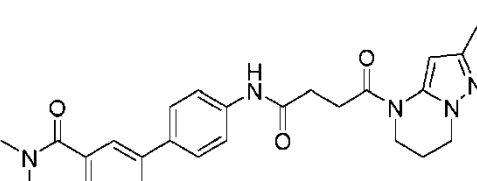
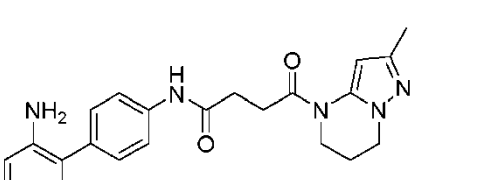
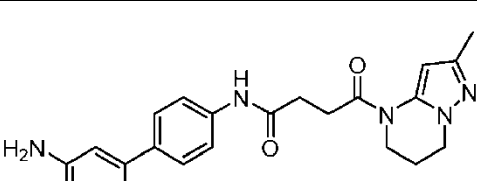
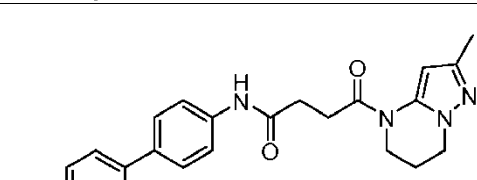
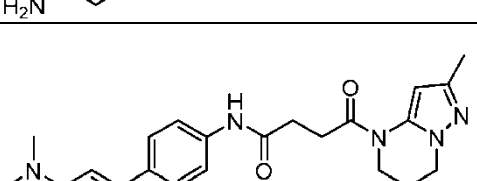
33		N-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
34		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridin-2-il)fenil)butanamida	<0,1
35		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridin-3-il)fenil)butanamida	<0,1
36		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridin-4-il)fenil)butanamida	<1
37		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxo-N-[4-(piridazin-3-il)fenil]butanamida	<1
38		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirimidin-4-il)fenil)butanamida	>10
39		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxo-N-[4-(pirimidin-5-il)fenil]butanamida	<0,1
40		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxo-N-[4-(pirimidin-2-il)fenil]butanamida	<1

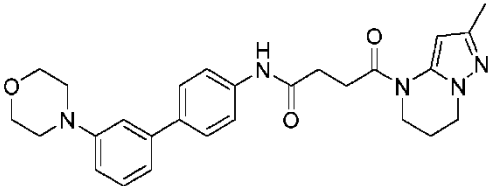
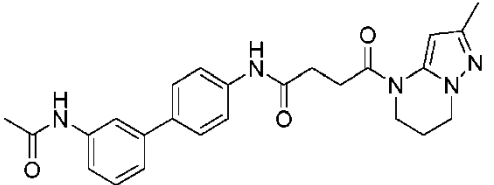
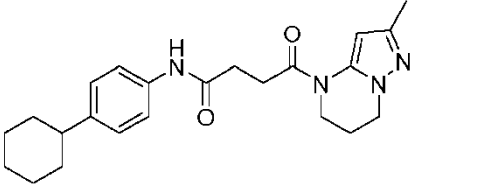
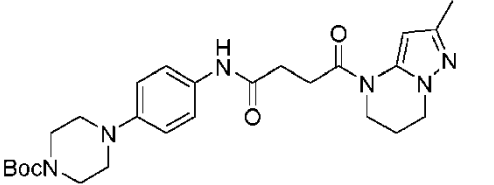
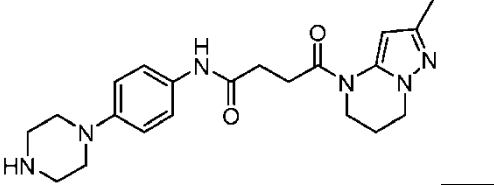
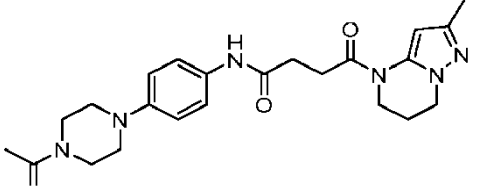
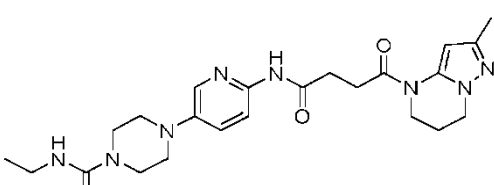
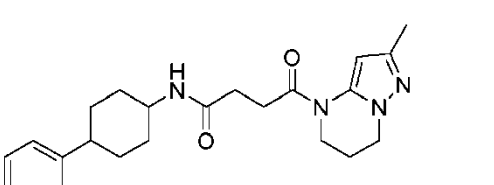
41		N-([2,3'-bipiridil]-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
42		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazín-2-il)fenil)butanamida	<0,1
43		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridín-3-il)butanamida	<0,1
44		Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-fenilpiridín-2-il)butanamida	<0,1
45		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida	<0,1
46		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-(5-fenilpirimidín-2-il)butanamida	<1
47		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-fenilpiridazín-2-il)butanamida	<0,1
48		N-([2,3'-bipiridil]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

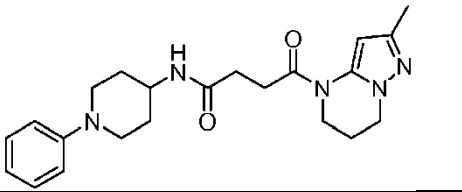
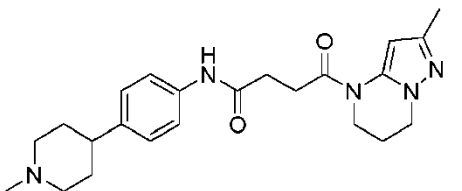
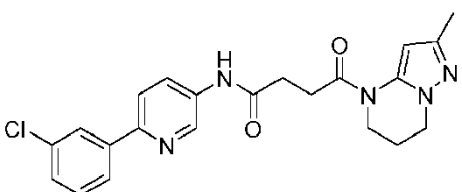
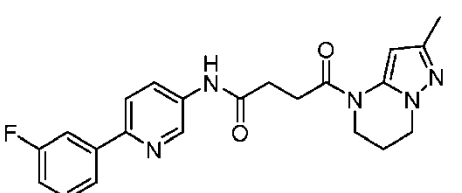
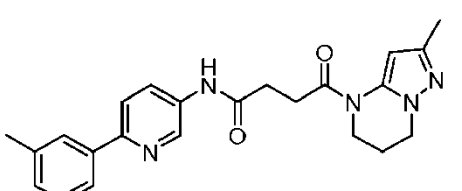
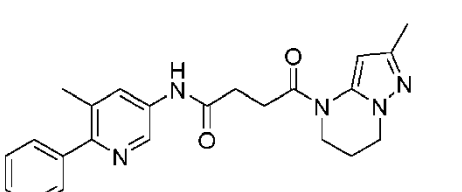
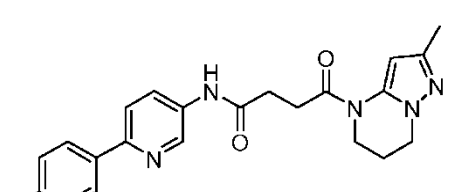
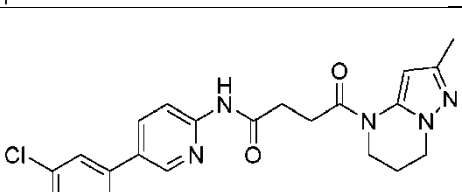
49		4-(2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)-4-oxo-N-[5-(piridin-3-il)piridin-2-il]butanamida	<0,1
50		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida	<0,1
51		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)butanamida	<0,1
52		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)butanamida	<0,1
53		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida	>10
54		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida	<0,1
55		N-(3-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
56		N-(2-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<5

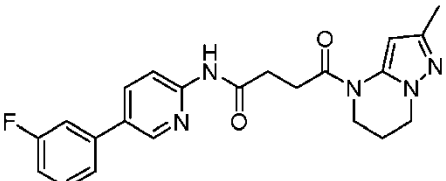
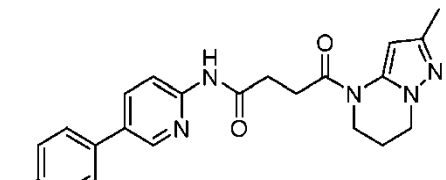
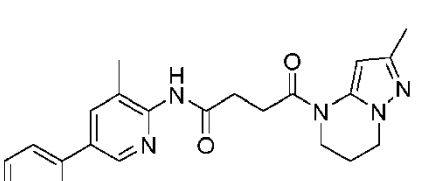
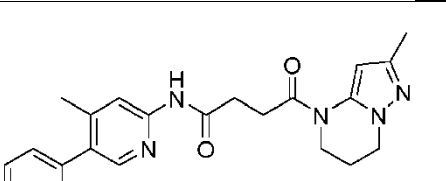
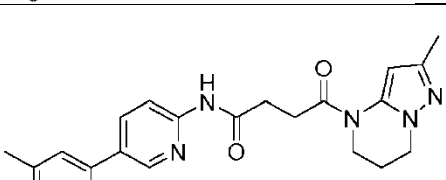
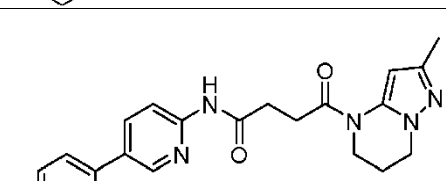
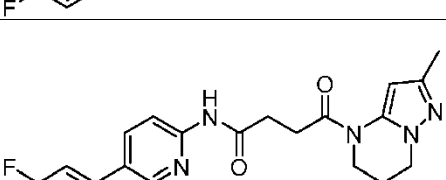
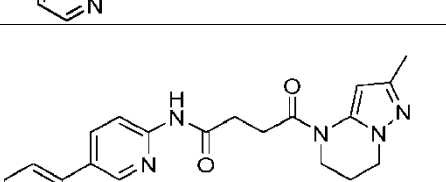


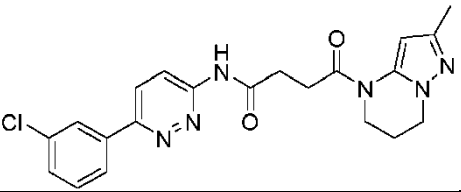
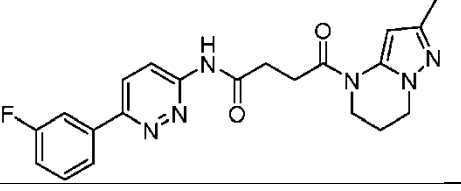
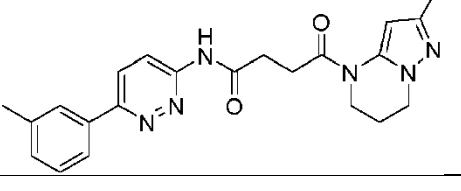
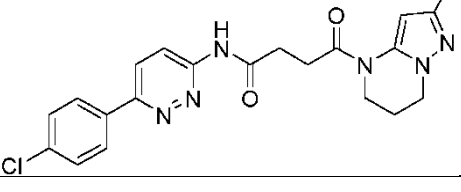
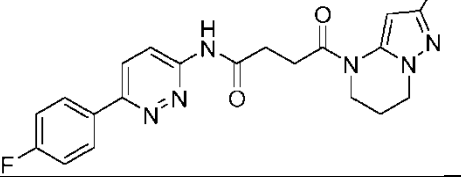
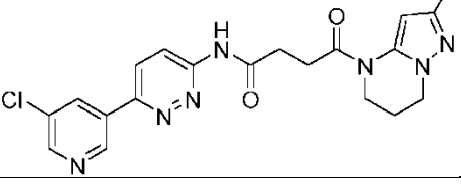
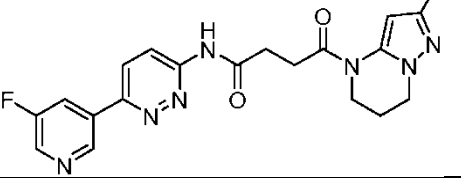
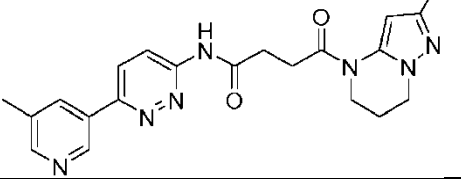
57		N-(2-fluorobifenil)-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
58		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida	<0,1
59		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida	<0,1
60		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida	<0,1
61		N-(2'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
62		N-(3'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
63		N-(4'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
64		N-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

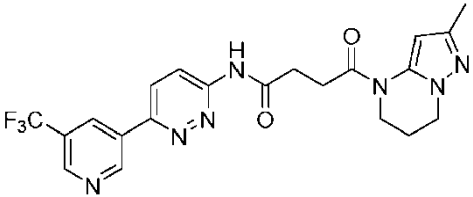
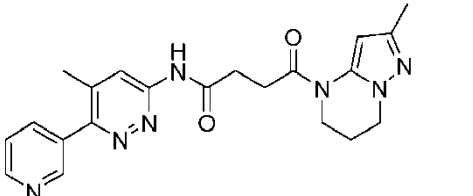
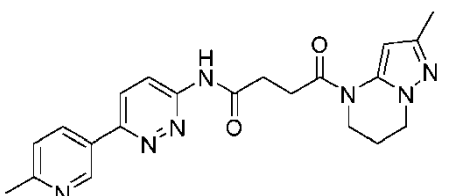
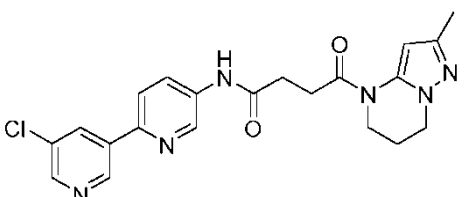
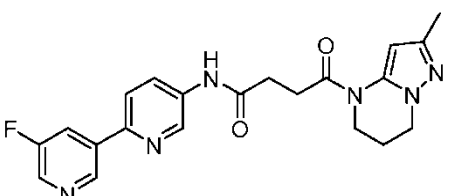
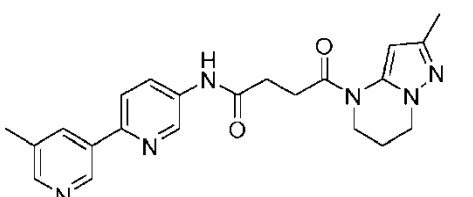
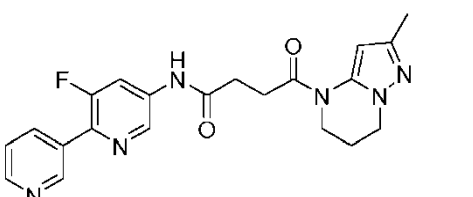
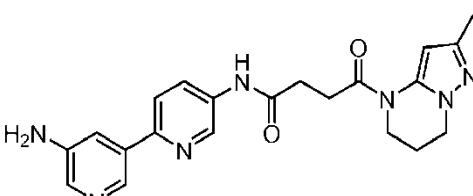
65		N-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
66		N-(4'-fluorobifenil)-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
67		ácido 4'-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico	>10
68		N,N-dimetil-4'-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	>10
69		N-(2'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
70		N-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
71		N-(4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
72		N-(3'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10

73		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3'-morfolinobifenil-4-il)-4-oxobutanamida	<5
74		N-(3'-acetamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<5
75 (Ejemplo de Referencia)		N-(4-ciclohexilfenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
76 (Ejemplo de Referencia)		4-(4-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)fenil)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo	<0,1
77 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazín-1-il)fenil)butanamida	>10
78 (Ejemplo de Referencia)		N-(4-(4-acetilpiperazín-1-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
79 (Ejemplo de Referencia)		Síntesis de N-etil-4-(6-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)piridin-3-il)piperazín-1-carboxamida	<5
80 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-fenilciclohexil)butanamida	>10

81 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(1-fenilpiridin-4-il)butanamida	>10
82 (Ejemplo de Referencia)		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-4-oxobutanamida	>10
83		N-(6-(3-clorofenil)piridin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
84		N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
85		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(m-tolil)piridin-3-il)butanamida	<0,1
86		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-metil-6-fenilpiridin-3-il)-4-oxobutanamida	<5
87		N-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
88		N-(6-(3-fluorofenil)piridazin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

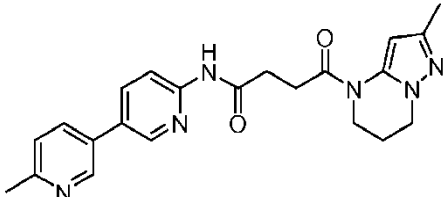
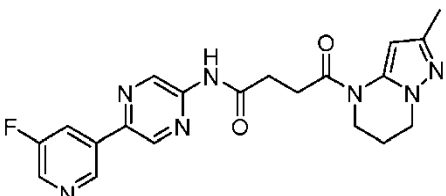
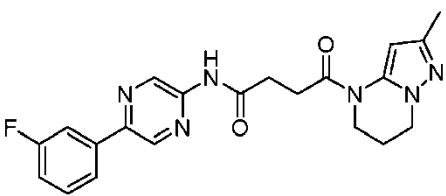
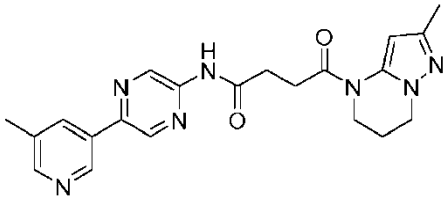
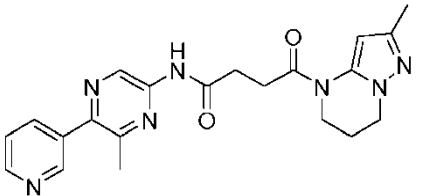
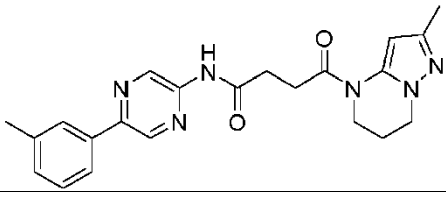
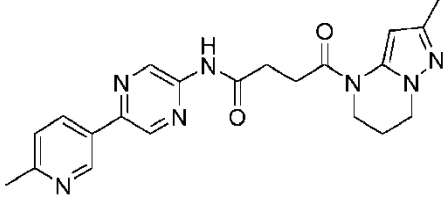
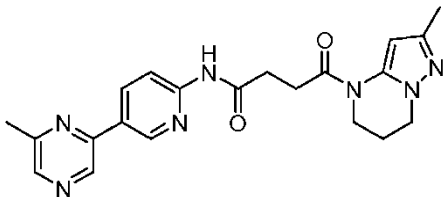
89		N-(5-(3-fluorofenil)piridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
90		N-(5-(4-fluorofenil)piridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
91		N-(3-metil-5-fenilpiridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<5
92		N-(4-metil-5-fenilpiridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
93		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(m-tolil)piridín-2-il)butanamida	<0,1
94		N-(fluoro-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
95		N-(4-fluoro-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
96		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-metil-2,3-fenilpiridín-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1

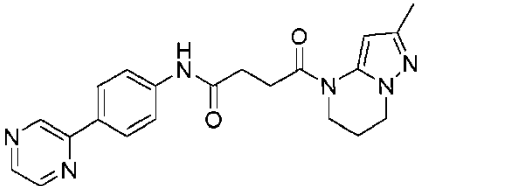
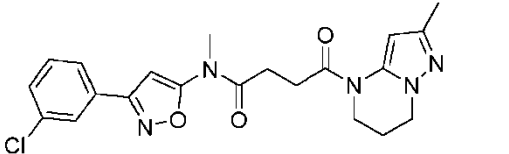
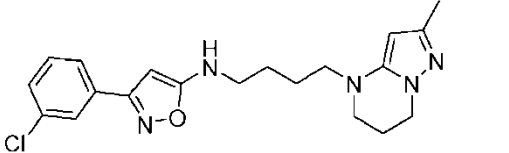
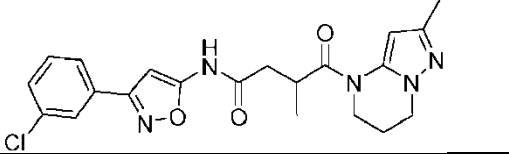
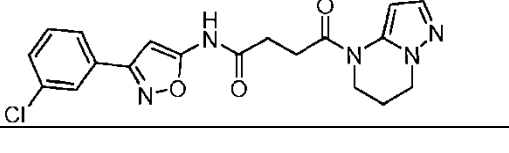
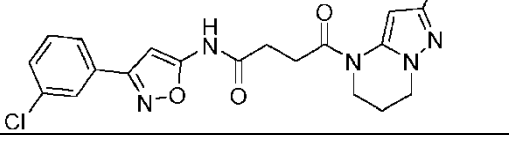
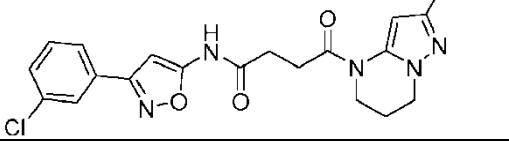
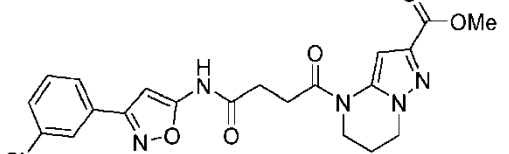
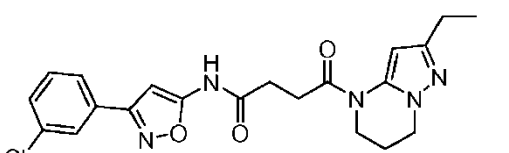
97		N-(6-(3-clorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
98		N-(6-(3-fluorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
99		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(m-tolil)piridazín-3-il)butanamida	<0,1
100		N-[6-(4-clorofenil)piridazín-3-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida	<0,1
101		N-(6-(4-fluorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
102		N-(6-(5-cloropiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
103		N-(6-(5-fluoropiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
104		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-(5-metilpiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-oxobutanamida	<0,1

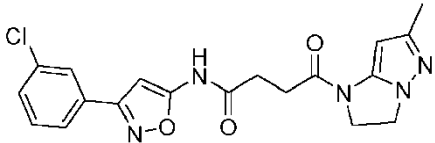
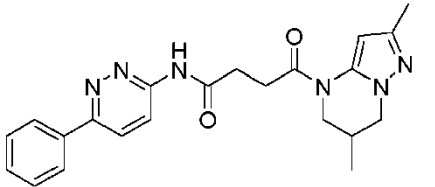
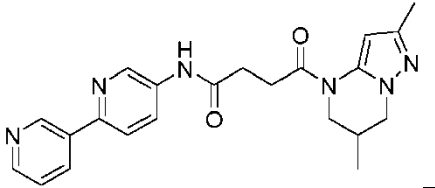
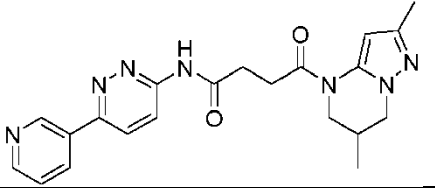
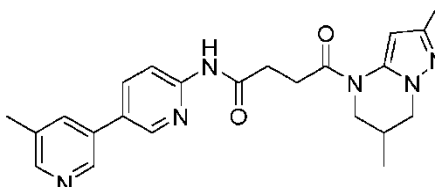
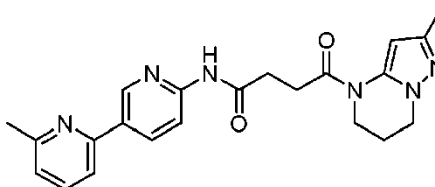
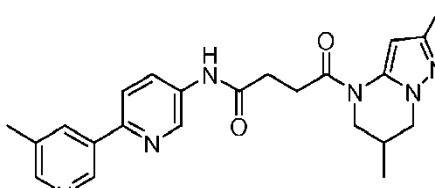
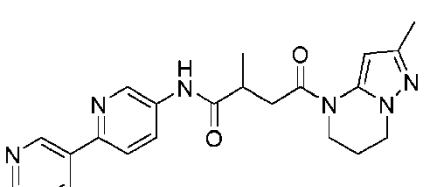
105		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)butanamida	<0,1
106		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-metil-6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)-4-oxobutanamida	<5
107		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)-4-oxobutanamida	<0,1
108		N-(5'-cloro-[2,3'-bipiridil]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
109		N-(5'-cloro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
110		N-(5'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
111		N-(3-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
112		N-(5'-amino-2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1

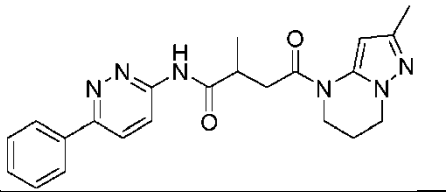
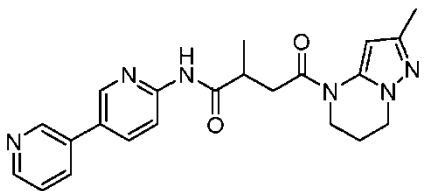
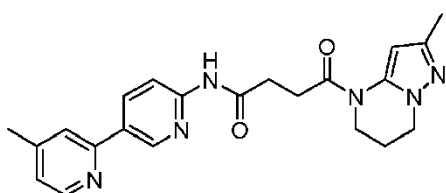
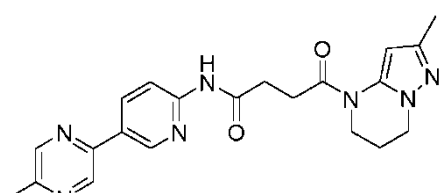
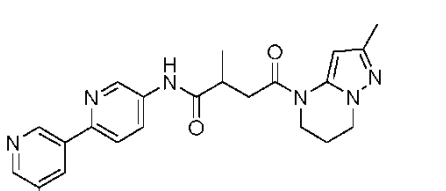
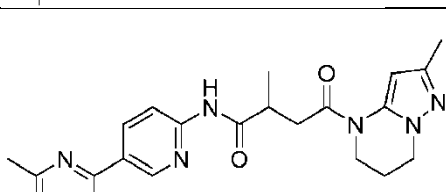
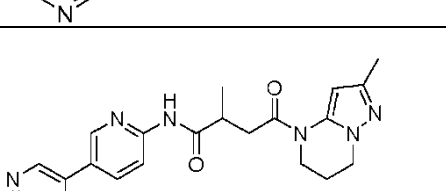
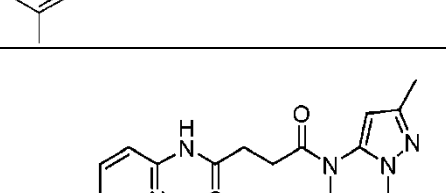
113		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-oxobutanamida	<0,1
114		N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
115		N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
116		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1
117		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazin-1-il)fenil)butanamida	<0,1
118		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)butanamida	<0,1
119		N-(4-metil-3,3'-bipiridin-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<5
120		N-(4,5-metil-3,3'-bipiridin-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<5

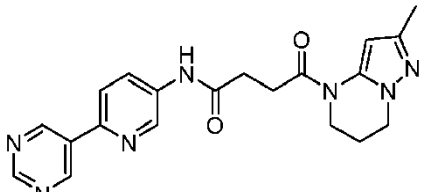
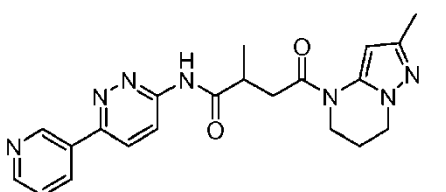
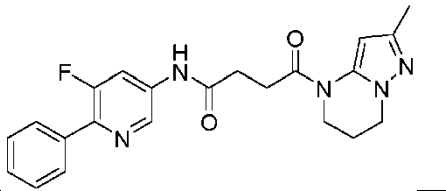
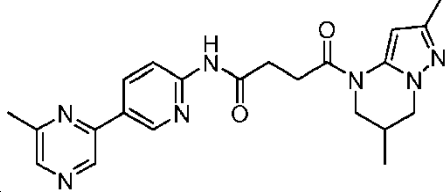
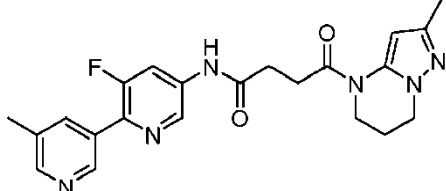
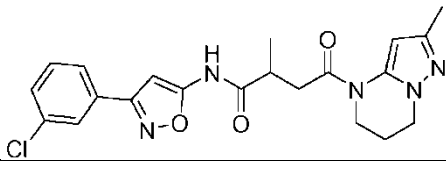
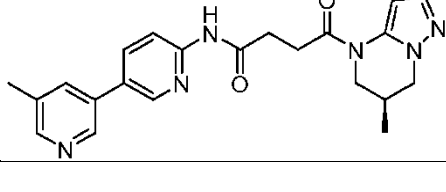
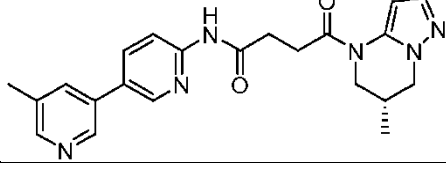


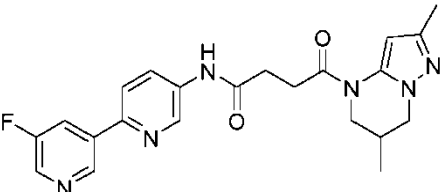
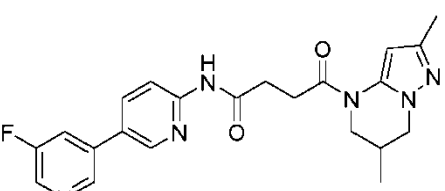
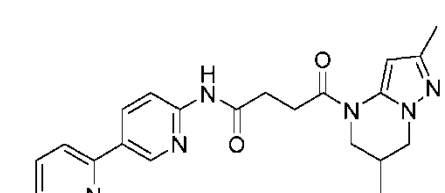
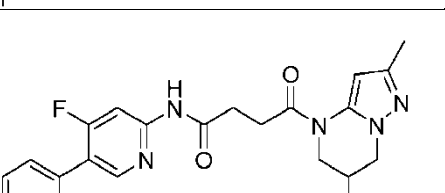
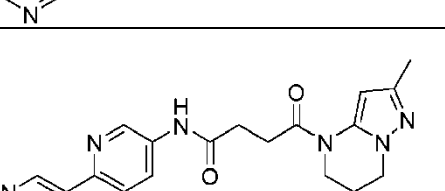
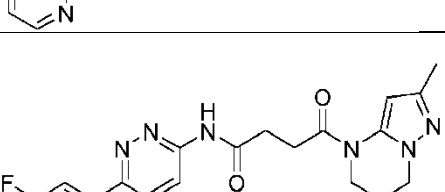
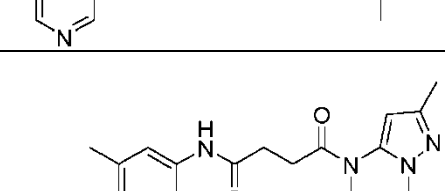
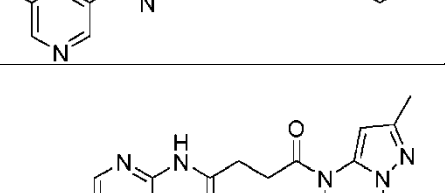
121		N-(6'-metil-3,3'-bipiridín-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
122		N-(5-(5-fluoropiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
123		N-(5-(3-fluorofenil)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
124		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(5-metilpiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-oxobutanamida	<0,1
125		N-(6-metil-5-(piridín-3-il)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
126		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(m-tolil)pirazín-2-il)butanamida	<0,1
127		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-oxobutanamida	<1
128		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazín-2-il)piridazín-2-il)-4-oxobutanamida	<0,1

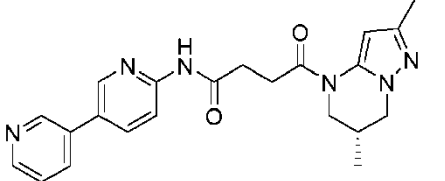
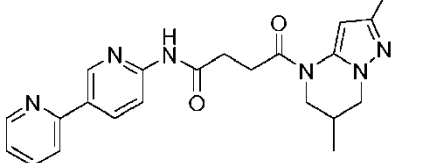
129		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazín-2-il)fenil)butanamida	<0,1
130 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-N-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
131 (Ejemplo de Referencia)		3-(3-clorofenil)-N-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)butil)isoxazol-5-amina	>10
132 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-3-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
133 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
134 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-oxo-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)butanamida	<0,1
135 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metoxi-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	>10
136 (Ejemplo de Referencia)		4-(4-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-ilamino)-4-oxobutanoil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxilato de metilo	>10
137 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

138 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(6-metil-2,3,-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)-4-oxobutanamida	>10
139		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida	<0,1
140		N-(2,3'-bipiridín-5-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
141		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridín-3-il)piridazín-3-il)butanamida	<0,1
142		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1
143		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-oxobutanamida	<0,1
144		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida	<0,1
145		N-([2,3'-bipiridín]-5-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

146		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazin-3-il)butanamida	<0,1
147		N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
148		N-(4-metil-2,3'-bipiridin-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
149		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(5-metilpirazin-2-il)piridazin-2-il)-4-oxobutanamida	<0,1
150		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-oxobutanamida	<0,1
151		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridin-2-il)-4-oxobutanamida	<0,1
152		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1
153		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)butanamida	<0,1

154		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(pirimidín-5-il)piridín-3-il)butanamida	<1
155		N-(2-fluorobifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
156		N-(5-fluoro-6-fenilpiridín]-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
157		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)piridín-2-il)-4-oxobutanamida	<0,1
158		N-(3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
159 (Ejemplo de Referencia)		N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<5
160		(S)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1
161		(R)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1

162		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-oxobutanamida	<0,1
163		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1
164		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-4-oxobutanamida	<1
165		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-oxobutanamida	<0,1
166		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)butanamida	<1
167		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-4-oxobutanamida	<0,1
168		N-(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<1
169		(S)-N-([3,3'-bipiridin]-6-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

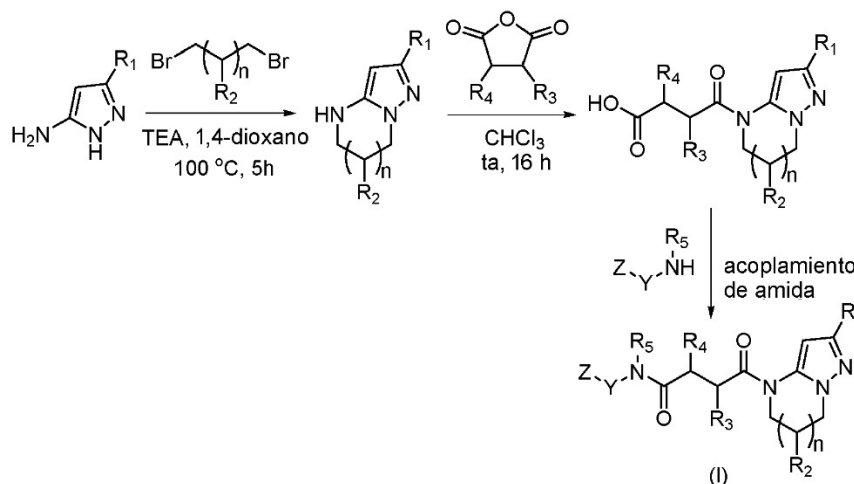
170		(R)-N-([3,3'-bipiridín]-6-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1
171		N-([2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida	<0,1

En una realización, se excluyen los compuestos seleccionados de los Ejemplos 1 a 171 con una IC<sub>50</sub> contra las células STF3A de 10 micromolar o más.

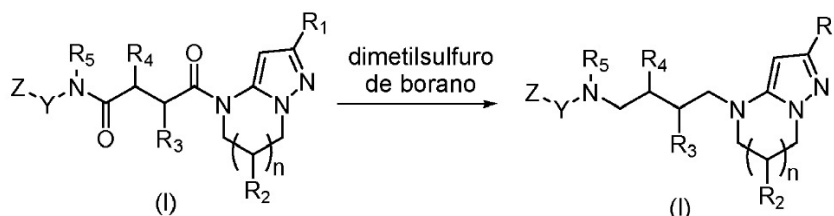
5 Síntesis de los ejemplos:

Se sintetizaron los compuestos según los esquemas de síntesis general siguientes:

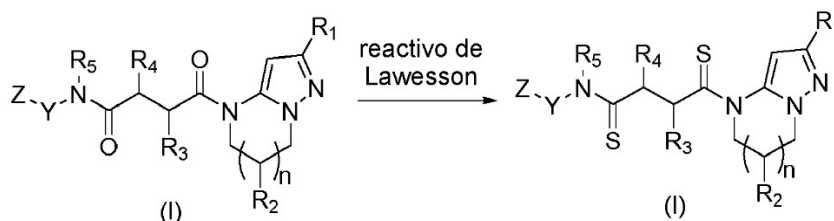
10 Los compuestos de fórmula (I) en la que W y X representan cada uno C=O y pueden sintetizarse según el esquema siguiente:



Los compuestos de fórmula (I) en la que W y X representan cada uno CH<sub>2</sub> y pueden sintetizarse según el esquema siguiente:

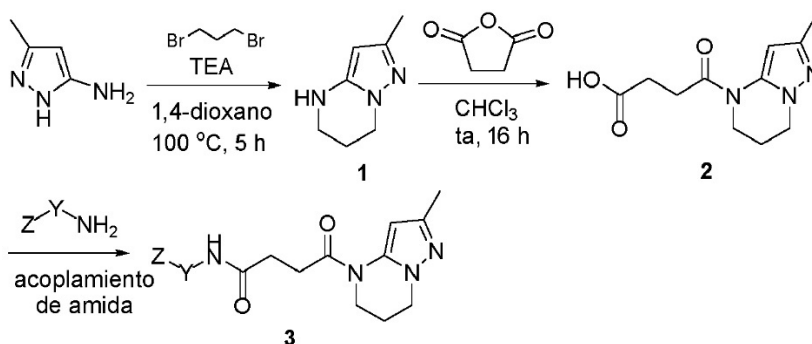


15 Los compuestos de fórmula (I) en la que W y X representan cada uno C=S y pueden sintetizarse según el esquema siguiente:



20

Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> representa metilo, R<sub>2</sub> representa H, n representa 1 y W y X representan, cada uno, C=O, y pueden sintetizarse según el esquema siguiente:



5

Síntesis de aminas

Procedimiento general de esterificación

10

A una solución del ácido benzoico correspondiente (1 equiv.) en metanol (0,65 M) se añadió ácido sulfúrico concentrado (32 M) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 10 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de bicarbonato sódico y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo vacío, proporcionando el éster deseado.

15

Procedimiento de formación general de 3-fenil-3-oxopropanonitrilo

20

El éster correspondiente preparado anteriormente (1 equiv.) en tetrahidrofurano (0,9 M) y acetonitrilo (1 equiv.) se añadió gota a gota a una solución bajo agitación de hidruro sódico (1,5 equiv.) en tetrahidrofurano (0,65 M). La mezcla de reacción de reacción resultante se agitó a 70°C durante 16 h. Tras completar el material de partida, la mezcla de reacción se refrescó con agua helada y se acidificó a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo vacío, proporcionando el producto deseado.

25

Formación general de aminas

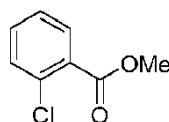
30

A una solución bajo agitación del 3-fenil-3-oxopropanonitrilo correspondiente (1 equiv.) en agua (0,7 M) se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (2 equiv.) e hidrocloreuro de hidroxilamina (1,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C durante 5 h. Tras completar la adición de materiales de partida, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó, proporcionando el producto deseado.

35

Síntesis de 3-(2-clorofenil)isoxazol-5-amina.

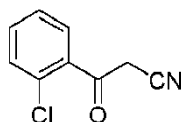
Etapas 1: preparación de 2-clorobenzoato de metilo.



40

<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.84-7.82 (dd, J<sub>1</sub> = 7.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H). LC-MS: m/z 170.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 2: preparación de 3-(2-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo.

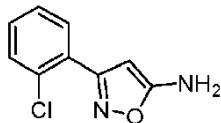


45

LC-MS: 178,0 [M+H]<sup>+</sup>.

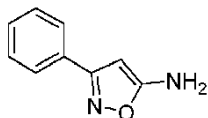


Etapa 3: preparación de 3-(2-clorofenil)isoxazol-5-amina.



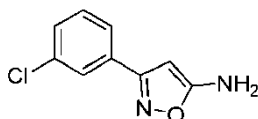
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.70-7.67 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.52 (s a, 2H). LC-MS: 194,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 3-fenilisoxazol-5-amina.



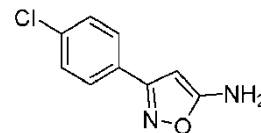
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.73-7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 6.78 (s a, 2H), 5.40 (s, 1H). LC-MS: m/z 161.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de 3-(3-clorofenil)isoxazol-5-amina.



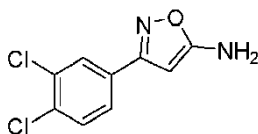
20 LC-MS: m/z 195  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 3-(4-clorofenil)isoxazol-5-amina.



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.76-7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52-7.50 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.85 (s a, 2H), 5.42 (s, 1H). LC-MS: m/z 194.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

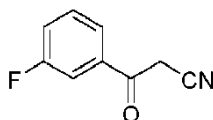
Síntesis de 3-(3,4-diclorofenil)isoxazol-5-amina (VCW-WNT-168B)



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.97 - 7.96 (m, 1H), 7.73 - 7.72 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.51 (s, 1H). LC-MS: m/z 230  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

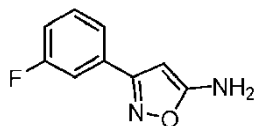
35 Síntesis de 3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-amina.

Etapa 1: preparación de 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo.



40 LC-MS: m/z 162,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

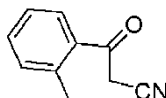
Etapa 2: preparación de 3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-amina.



5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.60-7.47 (m, 3H), 7.30-7.26 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.88 (s a, 2H), 5.42 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  177,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

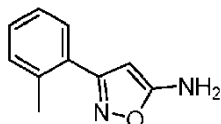
Síntesis de 3-(*o*-tolil)isoxazol-5-amina.

10 Etapa 1: preparación de 3-oxo-3-(*o*-tolil)propanonitrilo.



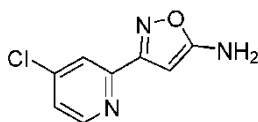
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.63-7.61 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

Etapa 2: preparación de 3-(*o*-tolil)isoxazol-5-amina.



20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.44-7.42 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  175  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

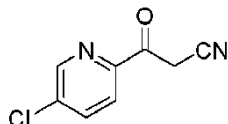
Síntesis de 3-(4-cloropiridín-2-il)isoxazol-5-amina.



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{Metanol-}d_4$ ): 8.55 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.50 (dd,  $J=4$  Hz, 2 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  196  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Síntesis de 3-(5-cloropiridín-2-il)isoxazol-5-amina.

Etapa 1: preparación de 3-(5-cloropiridín-2-il)-3-oxopropanonitrilo.



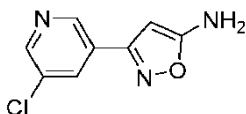
35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.81 (s a, 1H), 8.17 (s a, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 4.70 (s a, 2H). LC-MS:  $m/z$  182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: preparación de 3-(5-cloropiridín-2-il)isoxazol-5-amina.

40  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.70 (m, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.44 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  196  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45

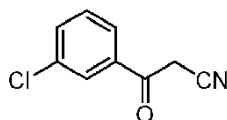
Síntesis de 3-(5-cloropiridín-3-il)isoxazol-5-amina.



5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 5.59 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  196  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

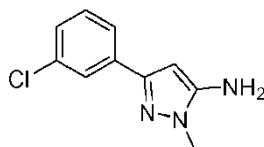
Síntesis de 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina.

10 Etapa 1: preparación de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo.



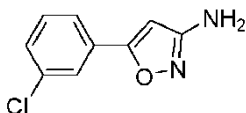
LC-MS:  $m/z$  178,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Etapa 2: preparación de 3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina.



20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 7.81-7.77 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H). LC-MS: 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 5-(3-clorofenil)isoxazol-3-amina.

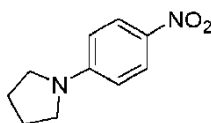


25 Una solución bajo agitación de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (1 equiv.) e hidrocloreuro de hidroxilamina (1,2 equiv.) en una mezcla de etanol (0,02 M) y agua (0,02 M) se ajustó a pH 8 utilizando solución de hidróxido sódico y se calentó a 60°C durante 18 h. A continuación, la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 utilizando solución de hidrocloreuro y se calentó adicionalmente a 80°C durante 1 h. Seguidamente se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se basificó a pH 10, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto purificado.

35 RMN- $^1\text{H}$  (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 7.83 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.71 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  195  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(pirrolidín-1-il)anilina.

40 Etapa 1: preparación de 1-(4-nitrofenil)pirrolidina.



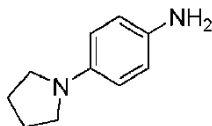
45 Se añadió trietilamina a una solución bajo agitación de 1-fluoro-4-nitrobenceno (1,0 equiv.) y pirrolidina (1,3 equiv.) en 2-propanol (0,1 M). La reacción se dejó bajo agitación bajo reflujo durante 6 h. Tras consumir el material de partida, se evaporó el solvente a sequedad; el producto en bruto se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano; se agruparon las capas orgánicas; se lavaron con solución hipersalina; se secaron sobre sulfato de magnesio y se

concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en isopropanol y se filtró, proporcionando el producto puro en forma de un sólido amarillo brillante.

$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.05 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.00 - 1.97 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  193  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

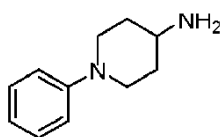
5

Etapa 2: preparación de 4-(pirrolidín-1-il)anilina.



$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 6.49 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.24 (s a, 2H), 3.07 (s a, 4H), 1.90 - 1.87 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  163  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 1-fenilpiperidín-4-amina.



15

A una solución bajo agitación de clorobenceno (1,0 g, 8,92 mmoles) en xileno (20 ml) se añadió 4-aminopiperidina (0,93 ml, 8,92 mmoles),  $\text{KOTBu}$  (2,0 g, 17,84 mmoles),  $\text{X-Phos}$  (636 mg, 1,33 mmoles) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (816 mg, 0,89 mmoles), se desgasificó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a  $130^\circ\text{C}$  durante 16 h. La cromatografía de capa fina (CCF) indicó la presencia de algo de materia prima y la formación de una nueva mancha. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida, se vertió en agua helada y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica agrupada se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

20

LC-MS:  $m/z$  175  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Acoplamiento de Suzuki

Procedimiento de Suzuki general A

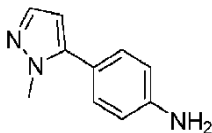
30

Solución desgasificada de derivado de bromoanilina (1,0 equiv.9 en 1,4-dioxano (4 ml). Adición de carbonato de potasio (3,0 eq.) en agua (1 ml) y ácido borónico/éster de pinacol a la solución. Desgasificación durante 10 minutos antes de la adición del catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,1 eq.). Desgasificar durante 10 minutos adicionales y calentamiento bajo reflujo durante 18 h. La solución se filtró a través de Celite® y se extrajo con agua y diclorometano. Se agrupó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. Se disolvió el producto en bruto en dimetilformamida, acetonitrilo y agua y se purificó con CCF preparativa o mediante cromatografía de columna flash, rindiendo el producto deseado.

35

Síntesis de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)anilina.

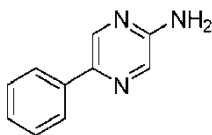
40



$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.36 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  174  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45

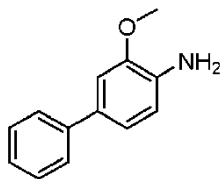
Síntesis de 5-fenilpirazín-2-amina.



$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.49 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.53 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

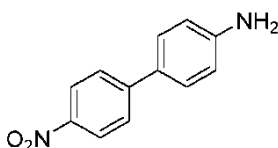
50

Síntesis de 3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina.



5 LC-MS:  $m/z$  200  $[M+H]^+$ .

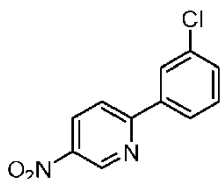
Síntesis de 4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-amina.



10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 8.24 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.87 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  215  $[M+H]^+$ .

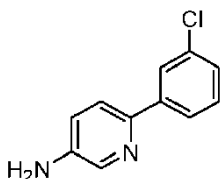
Síntesis de 6-(3-clorofenil)piridín-3-amina.

15 Etapa 1: Preparación de 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina.



20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 9.49 - 9.50 (m, 1H), 8.54 - 8.56 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  235  $[M+H]^+$ .

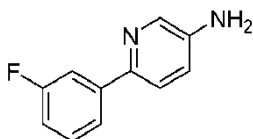
Etapa 2: preparación de 6-(3-clorofenil)piridín-3-amina.



25 A una solución de 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina en etanol y agua 2:1 (0,1 M) se añadió polvo de hierro (5 equiv.) y ácido acético (5 equiv.). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente bajo atmósfera ambiente durante 30 min. Tras completar la adición del material de partida, la mezcla de reacción se basificó con NaOH 1 N (pH 8 a 10) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el producto.

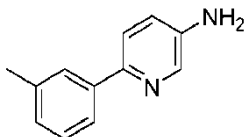
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 8.17 - 8.18 (m, 1H), 7.89 - 7.90 (m, 1H), 7.74 - 7.77 (m, 1H), 7.50 - 7.52 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.03 - 7.06 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  205  $[M+H]^+$ .

35 Síntesis de 6-(3-fluorofenil)piridín-3-amina.



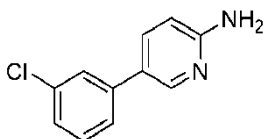
40  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 5.55 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  189  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 6-(*m*-tolil)piridín-3-amina.



5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.01 - 8.00 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  185  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 5-(3-clorofenil)piridín-2-amina.

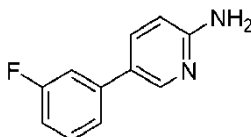


10

LC-MS:  $m/z$  205  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 5-(3-fluorofenil)piridín-2-amina.

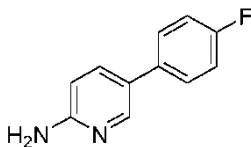
15



20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.29 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.52 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.12 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  189  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

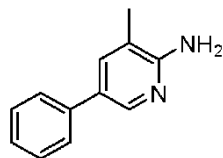
20

Síntesis de 5-(4-fluorofenil)piridín-2-amina.



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ): 8.20 (s, 1H), 8.09 - 8.10 (m, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 6.80 - 6.82 (m, 1H).

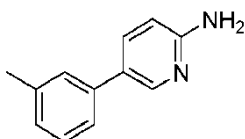
Síntesis de 3-metil-5-fenilpiridín-2-amina.



30

$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.11 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.39 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.25 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  185  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

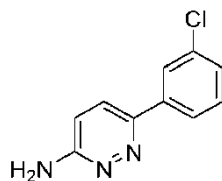
35 Síntesis de 5-(*m*-tolil)piridín-2-amina.



40  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.51 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  185  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

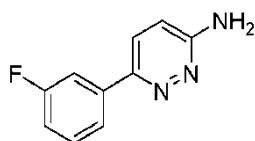
40

Síntesis de 6-(3-clorofenil)piridazín-3-amina.



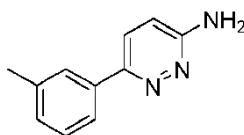
5 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): 7.96 (s, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 206 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 6-(3-fluorofenil)piridazín-3-amina.



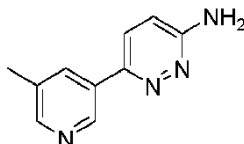
10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.86-7.76 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.85 (d, J= 9.6Hz, 1H), 6.55 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 190 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 6-(*m*-tolil)piridazín-3-amina.



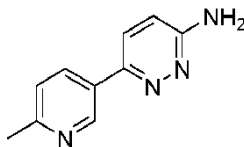
15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 186 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 6-(5-metilpiridín-3-il)piridazín-3-amina.



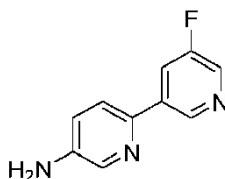
20 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 187 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 6-(6-metilpiridín-3-il)piridazín-3-amina.



25 LC-MS: *m/z* 187 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5'-fluoro-[2,3'-bipiridín]-5-amina.



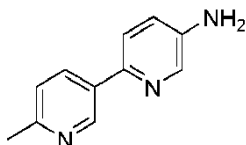
30

35

LC-MS:  $m/z$  190  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 6'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-amina.

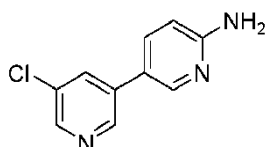
5



LC-MS:  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

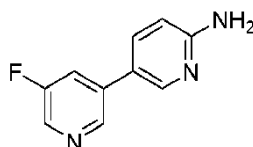
Síntesis de 5'-cloro-[3,3'-bipiridín]-6-amina.

10



LC-MS:  $m/z$  206  $[M+H]^+$ .

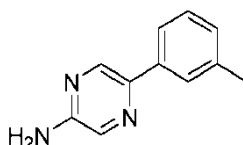
15 Síntesis de 5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-6-amina.



LC-MS:  $m/z$  190  $[M+H]^+$ .

20

Síntesis de 5-(*m*-tolil)pirazín-2-amina.



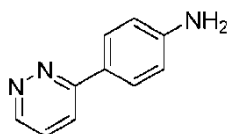
25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.47 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

Procedimiento de Suzuki general B

30 Una solución bajo agitación del haluro de arilo (1 equiv.), ácido borónico (1,1 equiv.) y carbonato sódico (2 equiv.) en dioxano (0,02 M) y agua (0,05 M) se desgasificó durante 10 min con nitrógeno. Se añadió bis(ciclopentildifenilfosfano) diclorometano-cloruro de paladio (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se calentó bajo reflujo durante 16 h. Se dejó que se enfriase la mezcla de reacción y se filtró por Celite®. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

35

Síntesis de 4-(piridazín-3-il)anilina.

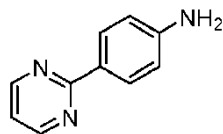


40

$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.01-9.00 (m, 1H), 7.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.58 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172  $[M+H]^+$ .

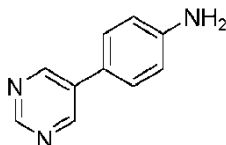
45 Síntesis de 4-(pirimidín-2-il)anilina.





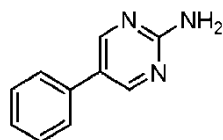
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.72 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.64 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(pirimidín-5-il)anilina.



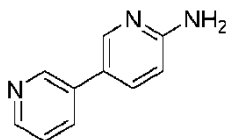
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 9.00 (m, 3H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.45 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de 5-fenilpirimidín-2-amina.



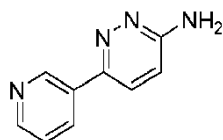
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.56 (s, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.75 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Síntesis de [3,3'-bipiridín]-6-amina.



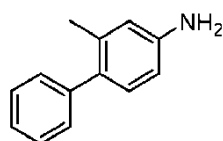
25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.79 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 6.15 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Síntesis de 6-(piridín-3-il)piridazín-3-amina.



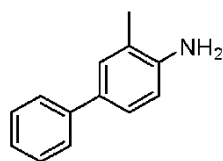
35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 9.14 - 9.13 (m, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  173  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 2-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina.

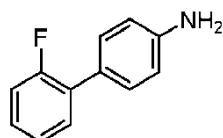


40 LC-MS:  $m/z$  184  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

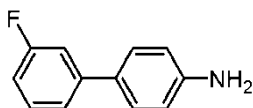
Síntesis de 3-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina.



- 5 LC-MS:  $m/z$  184  $[M+H]^+$ .  
 Síntesis de 2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

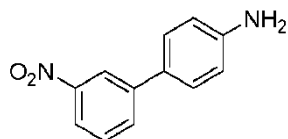


- 10 LC-MS:  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .  
 Síntesis de 3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-amina.



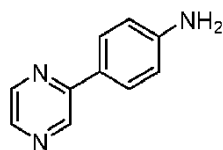
- 15  $^1H$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .

- 20 Síntesis de 4-(pirazín-2-il)anilina.

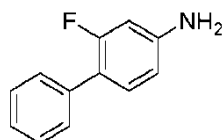


- 25  $^1H$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.29 (t, J=2.0 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H).

- 30 Síntesis de 2-fluorobifenil-4-amina.

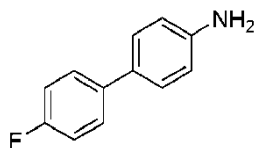


- 35 MS (ESI)  $m/z$  172  $[M+H]^+$ .  
 Síntesis de 2-fluorobifenil-4-amina.



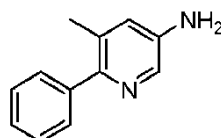
- MS (ESI)  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 4'-fluorobifenil-4-amina.



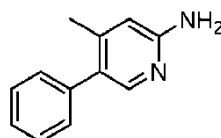
5 MS (ESI)  $m/z$  188  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 5-metil-6-fenilpiridín-3-amina.



10 MS (ESI)  $m/z$  185  $[M+H]^+$ .

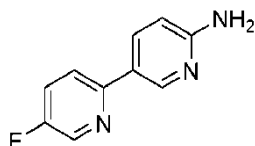
Síntesis de 4-metil-5-fenilpiridín-2-amina.



15 MS (ESI)  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

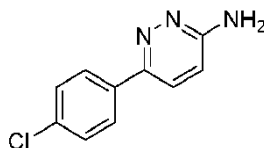
Síntesis de 5-fluoro-2,3'-bipiridín-6'-amina.

20



MS (ESI)  $m/z$  190  $[M+H]^+$ .

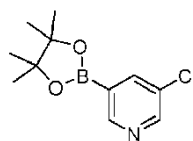
25 Síntesis de 6-(4-clorofenil)piridazín-3-amina.



30 LC-MS:  $m/z$  206  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 6-(5-cloropiridín-3-il)piridazín-3-amina.

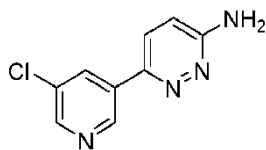
Etapas: 1: preparación de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridina.



35 Una solución bajo agitación de 3-bromo-5-cloropiridina (1 equiv.), bis(pinacolato)diborano (1,2 equiv.), acetato de potasio (3 equiv.) en 1,4-dioxano (0,2 M) se desgasificó con argón durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,05 equiv.) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El material tratado se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

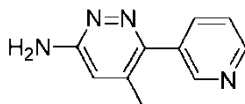
40

Etapa-2: preparación de 6-(5-cloropiridín-3-il)piridazín-3-amina.



5 LC-MS:  $m/z$  207  $[M+H]^+$ .

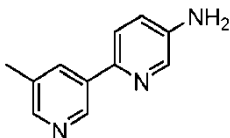
Síntesis de 5-metil-6-(piridín-3-il)piridazín-3-amina.



10  $^1H$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.71 (s, 1H), 8.60-8.59 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.36 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: 187,0  $[M+H]^+$ .

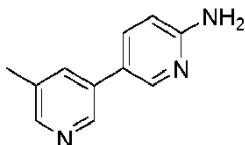
Síntesis de 5'-metil-2,3'-bipiridín-5-amina.

15



LC-MS:  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

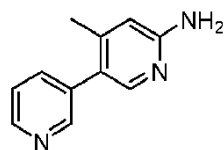
20 Síntesis de 5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-amina.



25  $^1H$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.58 (s, 1H), 8.30 - 8.29 (m, 1H), 8.27 - 8.26 (m, 1H), 7.78 (s a, 1H), 7.74 (dd,  $J$ =9.2 Hz,  $J$ =2.6 Hz, 1H), 6.54 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 4-metil-3,3'-bipiridín-6-amina.

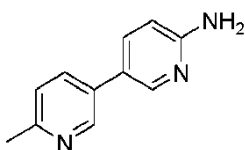
30



LC-MS:  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

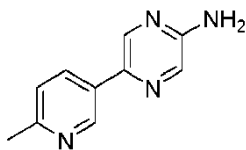
Síntesis de 6'-metil-3,3'-bipiridín-6-amina.

35



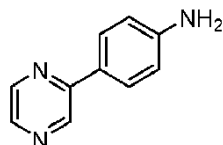
MS (ESI)  $m/z$  186  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 5-(6-metilpiridín-3-il)pirazín-2-amina.



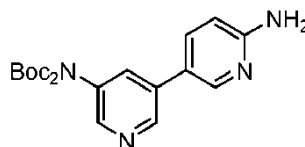
5 MS (ESI)  $m/z$  187  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 4-(pirazín-2-il)anilina.



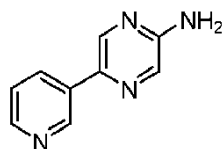
10 MS (ESI)  $m/z$  172  $[M+H]^+$ .

Síntesis de (6'-amino-[3,3'-bipiridín]-5-il)carbamato de di-terc-butilo



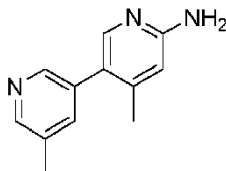
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.75 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.19 (s a, 2H), 1.39 (s, 18H); MS (ESI)  $m/z$  387.30  $[M+H]^+$ .

20 Síntesis de 5-(piridín-3-il)pirazín-2-amina.



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 9.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 6.67 (s a, 2H); MS (ESI)  $m/z$  173.0  $[M+H]^+$ .

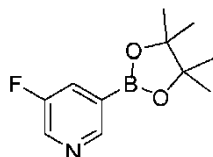
Síntesis de 4,5'-dimetil-3,3'-bipiridín-6-amina.



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s a, 2H), 8.31 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.11 (s, 1H); MS (ESI)  $m/z$  200.0  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 5-(5-fluoropiridín-3-il)pirazín-2-amina.

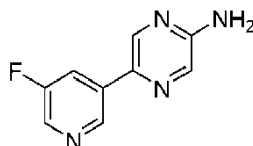
35 Etapa 1: preparación de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridina.



Una solución bajo agitación de 3-bromo-5-fluoropiridina (1 equiv.), bis(pinacolato)diborano (1,1 equiv.), KOAc (2 equiv.) en 1,4-dioxano (0,4 M) se desgasificó con argón durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,1 equiv.) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 4 h. El material tratado se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 MS (ESI)  $m/z$  224 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: preparación de 5-(5-fluoropiridín-3-il)pirazín-2-amina.

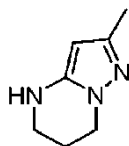


10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.01 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H); MS (ESI)  $m/z$  191.17 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Procedimiento para intermediario ácido:

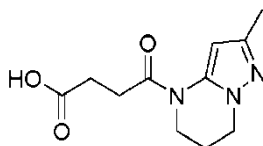
Síntesis de ácido 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico.

Etapa 1: preparación de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina.



20 A una solución bajo agitación de 3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,5 M) se añadió TEA (5 equiv.) a 0°C. Tras 15 minutos, se añadió 1,3-dibromopropano (1,2 equiv.) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el intermediario.

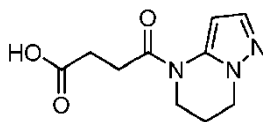
25 Etapa 2: preparación de ácido 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico.



30 A una solución bajo agitación de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en cloroformo (0,5 M) se añadió anhídrido succínico (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarla, el sólido precipitado se filtró y se lavó con *n*-pentano y se secó, proporcionando el producto.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.11 (s, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02-3.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  238 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de ácido 4-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico

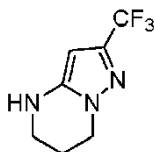


40 A una solución de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en cloroformo (0,4 M) se añadió anhídrido succínico (1,3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con cloroformo y se secó, proporcionando el producto.

45 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.14 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.12-4.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m, 2H), 2.80-2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H). LC-MS (ESI): MS  $m/z$  224.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de ácido 4-oxo-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4-(5H)-il)butanoico

Etapla 1: preparación de 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



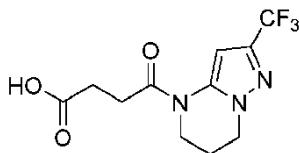
5

Una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,2 M) se trató con 1,3-dibromopropano (1,2 equiv.) y trietilamina (5 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró bajo presión reducida y se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando el producto.

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.25 (brs, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.03-4.00 (t, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H). LC-MS: MS *m/z* 192 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapla 2: preparación de ácido 4-oxo-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4-(5H)-il)butanoico



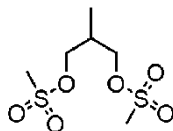
20

A una solución de compuesto 2-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en CHCl<sub>3</sub> (0,15 M) se añadió anhídrido succínico (2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto.

25

<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.20 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s a, 2H). LC-MS: MS *m/z* 290 [M+H]<sup>+</sup>.

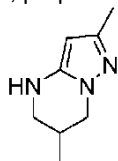
Síntesis de ácido 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico.



30 Etapla 1: preparación de dimetanosulfonato de 2-metilpropano-1,3-diilo

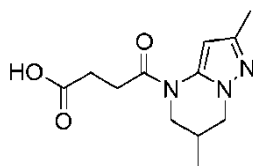
A una solución bajo agitación de 2-metilpropano-1,3-diol (1 equiv.) en diclorometano (0,45 M) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,8 equiv.) utilizando trietilamina (2,8 equiv.) a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el intermediario en bruto.

35



Etapla 2: preparación de 2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina

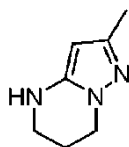
40 A una solución bajo agitación de dimetanosulfonato de 2-metilpropano-1,3-diilo (1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (0,5 M) se añadió 3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 equiv.) y trietilamina (5 equiv.). La mezcla de reacción y se calentó a 100°C durante 48 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el intermediario.



Etapa 3: preparación de ácido 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico

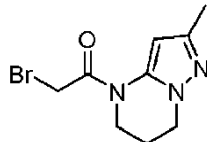
- 5 A una solución bajo agitación de 2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en cloroformo (0,15 M) se añadió anhídrido succínico (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto.  
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.08 (s, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.99 (s a, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.35 (s a, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.74-2.70 (s a, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.25 (s a, 1H), 2.08 (s a, 3H), 1.04-1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 252,07 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoato de etilo



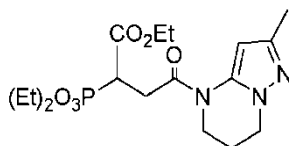
- 15 Etapa 1: preparación de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina

20 A una solución bajo agitación de 3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,1 M) se añadió trietilamina (5 equiv.) a 0°C. Tras 15 minutos, se añadió 1,3-dibromopropano (1,2 equiv.) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el intermediario.



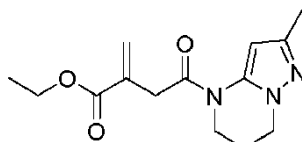
- 25 Etapa 2: preparación de 2-bromo-1-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)etanona

30 A una solución bajo agitación de 2-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en diclorometano (0,6 M) se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (2 equiv.) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El sólido formado de esta manera se filtró y se lavó con n-pentano y después se secó, proporcionando el intermediario.



- 35 Etapa 3: preparación de 2-(dietoxifosforil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoato de etilo

40 A una solución bajo agitación de NaH (suspensión al 60% en aceite mineral) (1,2 equiv.) en DMSO (0,5 M) se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,1 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 30 min, a la mezcla de reacción se añadió 2-bromo-1-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)etanona (1 equiv.) en partes a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se refrescó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, obteniendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el intermediario. LC-MS: *m/z* 402 [M+H]<sup>+</sup>.

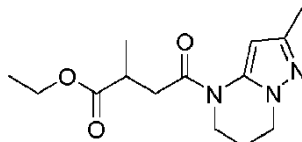




Etapa 4: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-2-metileno-4-oxobutanoato de etilo

5 A una solución bajo agitación de 2-(dietoxifosforil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoato de etilo (1 equiv.) en THF (0,4 M) se añadió  $K_2CO_3$  acuoso (1,5 equiv., 2 M) seguido de HCHO aq. (20 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, obteniendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto. LC-MS:  $m/z$  278  $[M+H]^+$ .

10



Etapa 5: preparación de 2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoato de etilo

15 A una solución de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-2-metileno-4-oxobutanoato de etilo (1 equiv.) en etanol (0,1 M) se añadió una suspensión de PdC al 10% (al 10% p/p) en metanol bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se hidrogenó bajo  $H_2$  (50 psi) a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto.  $^1H$  RMN (400 Mhz,  $DMSO-d_6$ ): 6.33 (s a, 1H), 4.08-4.03 (m, 4H), 3.99-3.81 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.08 (s a, 5H), 1.19-1.13 (m, 6H). MS (ESI)  $m/z$  280  $[M+H]^+$ .

20

Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento de amida:

Método de acoplamiento de amida A:

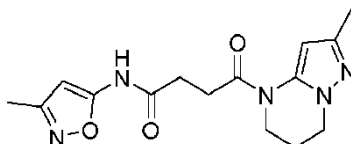
25

Una solución de la amina respectiva (1 equiv.) e intermediario ácido (1,1 equiv.) en piridina (0,1 M) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con  $POCl_3$  (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min. Tras consumirse el material de partida, la mezcla de reacción se refrescó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron bajo vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa, proporcionando el producto deseado.

30

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 1

35

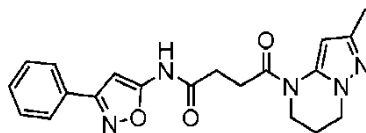


$^1H$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ): 6.15 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.10 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.91 - 3.94 (m, 2H), 2.96 - 2.98 (m, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.22 (s a, 2H), 2.17 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  318  $[M+H]^+$ .

40

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(3-fenilisoxazol-5-il)butanamida, Compuesto 2

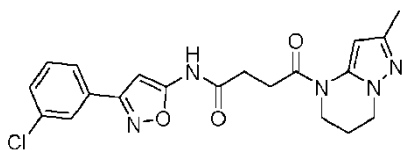
45



$^1H$  RMN (400 Mhz,  $DMSO-d_6$ ): 11.80 (s, 1H), 7.84-7.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.73-2.71 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.07-2.05 (m, 5H). LC-MS: 380,2  $[M+H]^+$ .

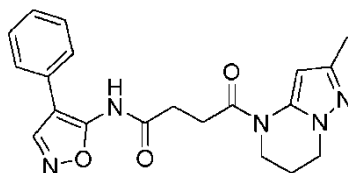
50

Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 3



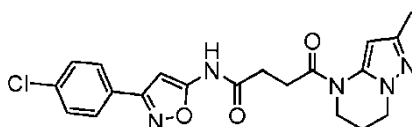
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): 7.66 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.13 (s a, 1H), 3.81 (s a, 2H), 3.64 (s, 1H), 2.70 (s a, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.86 (s a, 5H). LC-MS: MS *m/z* 414 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-fenilisoxazol-5-il)butanamida, Compuesto 4



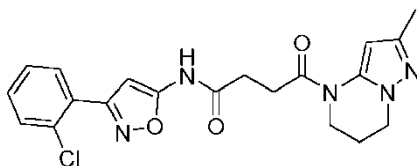
10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.99 (s, 1H), 7.58-7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29-7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s a, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.00-3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83-3.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.07 (s a, 5H). LC-MS: MS *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 5



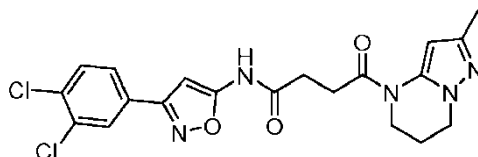
20 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.83 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.57-7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.02-4.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.73-2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.03 (m, 5H). LC-MS: 414,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de N-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 6



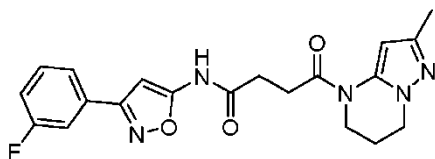
30 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.89 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.72-2.70 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 5H). LC-MS: 414,15 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Síntesis de N-(3-(3,4-diclorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 7



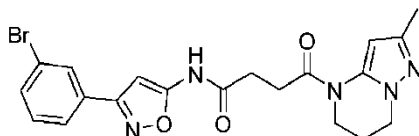
40 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.84 (s a, 1H), 8.10 (d, *J*=2 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.02 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: *m/z* 449 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 8



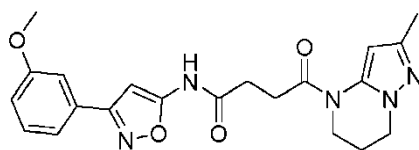
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.84 (s, 1H), 7.71-7.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.57-7.52 (q,  $J = 8.4$  Hz 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.76(s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.88-2.85 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.73-2.70 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.09-2.05 (m, 5H).LC-MS: 398,2 [M+H] $^+$ .

10 Síntesis de N-[3-(3-bromofenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxobutanamida, Compuesto 9



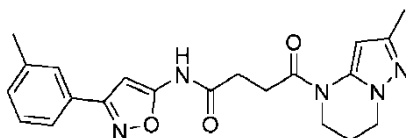
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ) 7.97 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s a, 1H), 4.10 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.94 (s a, 2H), 3.00 (s a, 2H), 2.82 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.22-2.17 (m, 5H). LC-MS:  $m/z$  459 [M+H] $^+$ .

20 Síntesis de N-[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxobutanamida, Compuesto 10



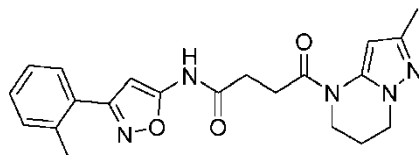
25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ) 7.40-7.33 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s a, 1H), 4.10 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.95 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (s a, 2H), 2.82 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.22-2.17 (m, 5H). LC-MS:  $m/z$  410 [M+H] $^+$ .

30 Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-N-[3-(3-metilfenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-oxobutanamida, Compuesto 11



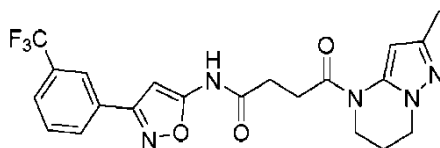
35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ) 7.61-7.56 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (s a, 1H), 4.10 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.82 (t,  $J=6.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 5H). LC-MS:  $m/z$  394 [M+H] $^+$ .

40 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(3-(o-tolil)isoxazol-5-il)butanamida, Compuesto 12



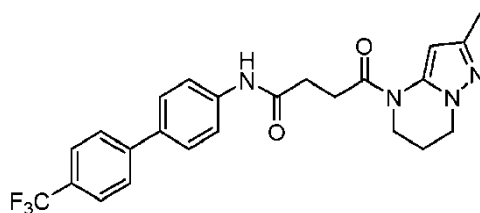
40  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ) 11.79 (s a, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  394 [M+H] $^+$ .

Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxo-N-[3-(3-(trifluorometil)fenil)-1,2-oxazol-5-il]butanamida, Compuesto 13



5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*) 9.34-9.25 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (s, 1H), 4.17 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 5H). LC-MS:  $m/z$  448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

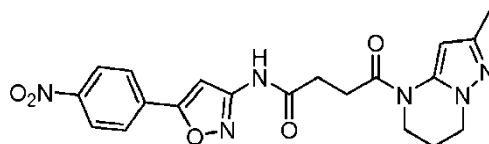
Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida, Compuesto 14



10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) 7.78 - 7.80 (m, 2H), 7.68 - 7.72 (m, 4H), 7.63 - 7.65 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.10 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.94 - 3.96 (m, 2H), 2.98 - 3.00 (m, 2H), 2.79 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.22 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

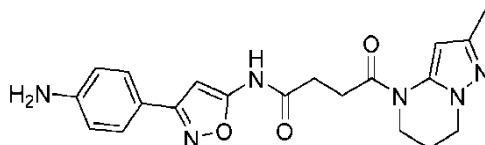
15 Síntesis de N-[3-(4-aminofenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida, Compuesto 15

20 Etapa 1: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(4-nitrofenil)isoxazol-3-il)-4-oxobutanamida.



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.90 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 8.14 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 6.85 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.02 (t,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.73 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: preparación de N-[3-(4-aminofenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida.

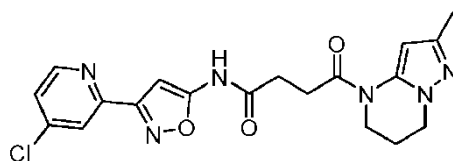


30 Se añadió 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-N-[3-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol-5-il]-4-oxobutanamida (1 equiv.), cloruro amónico (4 equiv.) y hierro (2 equiv.) a una solución de etanol (0,02 M) y agua (0,08 M) y se calentó a 40°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el producto purificado.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.61 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 6.61 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 6.46 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.02 (t,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.69 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

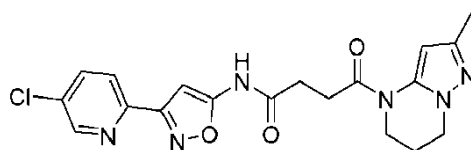
40

Síntesis de N-(3-(4-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 16



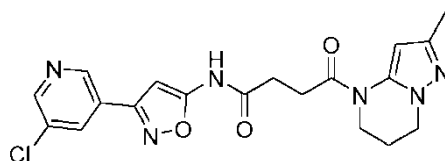
5 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.90 (s a, 1H), 8.69 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=4.0 Hz, 2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de N-(3-(5-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 17



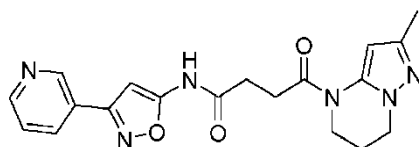
15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.88 (s a, 1H), 8.76 (d, J=2 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 (t, J=6 Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de N-[3-(5-cloropiridin-3-il)-1,2-oxazol-5-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxobutanamida, Compuesto 18



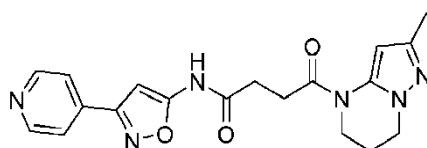
25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 11.83 (s a, 1H), 9.01 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.03 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.92-2.91 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(3-(piridin-3-il)isoxazol-5-il)butanamida, Compuesto 19



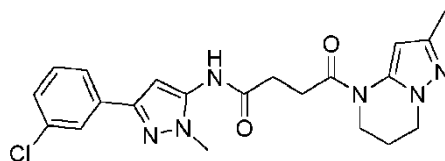
35 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.85 (s a, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.90 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 4-[2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]-4-oxo-N-[3-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-5-il]butanamida, Compuesto 20



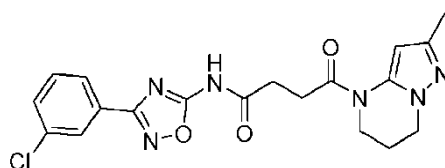
40 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): 8.66 (d, J=6.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (s a, 1H), 4.10 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 5H). LC-MS: m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 21



5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.70 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.43-7.39 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.34-7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.02-4.00 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.70-2.67 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.09-2.07 (m, 5H). LC-MS: 427,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

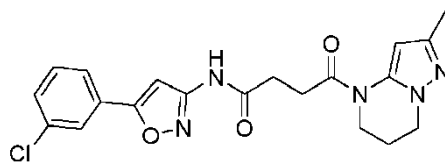
10 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 22



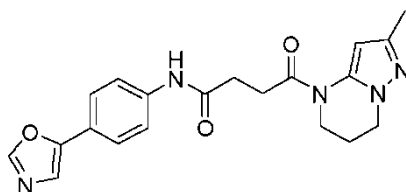
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 8.05 (1H, t), 7.93-7.95 (1H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.40 (1H, t), 4.17 (2H, t), 3.66 (2H, s a), 3.07(4H, m), 2.18(5H, m). LC-MS:  $m/z$  415,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-[5-(3-clorofenil)-1,2-oxazol-3-il]-4-[2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]-4-oxobutanamida, Compuesto 23

20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.09 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



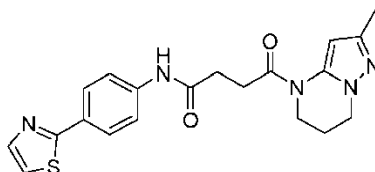
25 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)-4-oxobutanamida, Compuesto 24



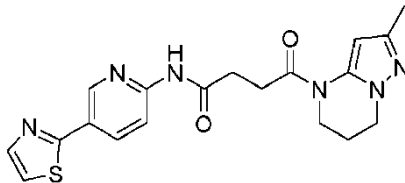
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.04 - 4.01 (t,  $J=6$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.88 - 2.87 (m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  380  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)-4-oxobutanamida, Compuesto 25

35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.25 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 3H), 7.73 - 7.70 (m, 3H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

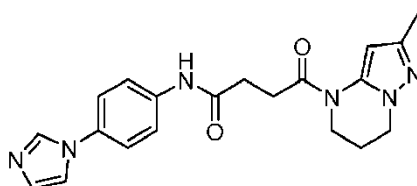


Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(tiazol-2-il)piridín-2-il)butanamida, Compuesto 26



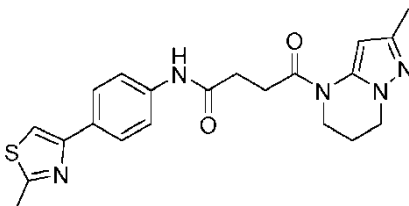
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 8.87 (s, 1H), 8.49 (s a, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 2H), 7.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.55 (s a, 0.5H), 5.81 (s a, 0.5H), 4.16 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.93 (s a, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 5H). LC-MS: m/z 397 [M+H] $^+$ .

10 Síntesis de N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 27



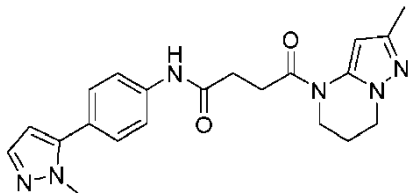
15  $^1\text{H}$  RMN (400Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.17 (s, 1H), 8.17 (s a, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 3H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.09 (s a, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 379 [M+H] $^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-4-oxobutanamida, Compuesto 28



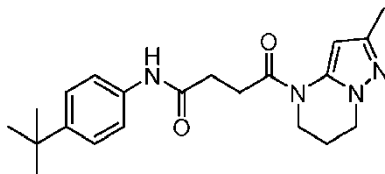
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.08 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.31 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.88 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 410 [M+H] $^+$ .

25 Síntesis de N-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 29



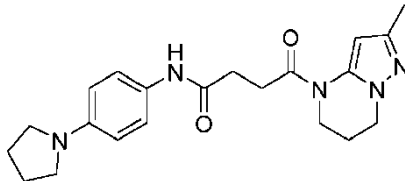
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.17 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 3H), 6.34 (d, J=2 Hz, 2H), 4.02 (t, J=6 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 393 [M+H] $^+$ .

35 Síntesis de N-(4-(terc-butil)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 30



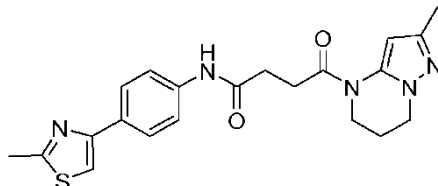
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.90 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (s a, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.61 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.07 (s a, 5H), 1.25 (s, 9H). LC-MS: m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirrolidín-1-il)fenil)butanamida, Compuesto 31



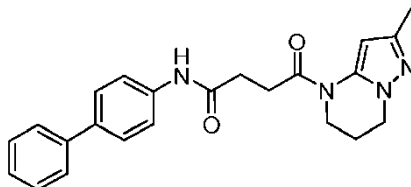
10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.93 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 4H), 2.95 (s a, 2H), 2.72 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 2.00 (m, 4H). LC-MS: m/z 382 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-4-oxobutanamida, Compuesto 32



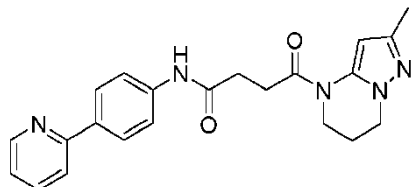
15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.65 (s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 5H), 2.07 (s, 5H). LC-MS: m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de N-([1,1-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 33



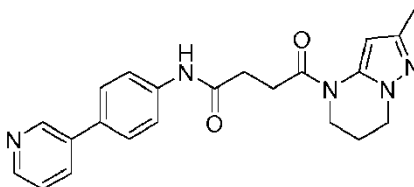
25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.09 (s, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.89 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridín-2-il)fenil)butanamida, Compuesto 34



30 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.15 (s, 1H), 8.62 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>.

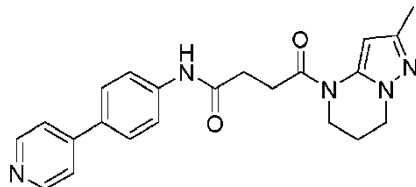
35 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridín-3-il)fenil)butanamida, Compuesto 35





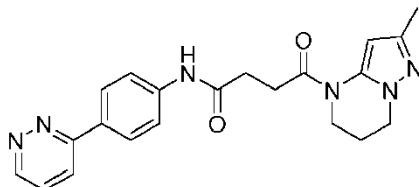
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.14 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (q, J=9.2 Hz, 4H) 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.89 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: *m/z* 390 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridín-4-il)fenil)butanamida, Compuesto 36



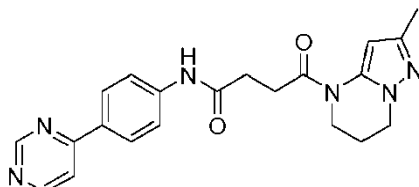
10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.20 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.76 (q, J=8.8 Hz, 4H), 7.68 (d, J=6 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.10 - 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.88 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: *m/z* 390 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-[4-(piridazín-3-il)fenil]butanamida, Compuesto 37



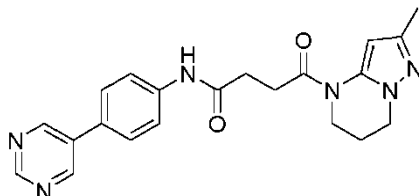
20 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.24 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 3H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirimidín-4-il)fenil)butanamida, Compuesto 38



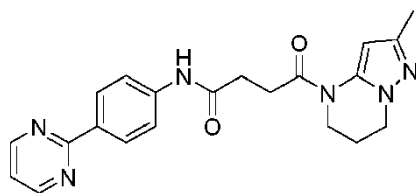
25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.29 (s, 1H), 9.17 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.79 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-[4-(pirimidín-5-il)fenil]butanamida, Compuesto 39



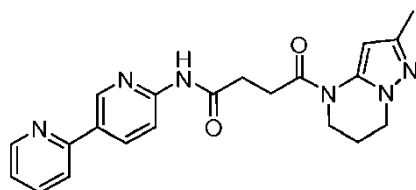
35 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.20 (s, 1H), 9.13-9.11 (m, 3H), 7.79-7.74 (m, 4H), 6.34 (s a, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-[4-(pirimidín-2-il)fenil]butanamida, Compuesto 40



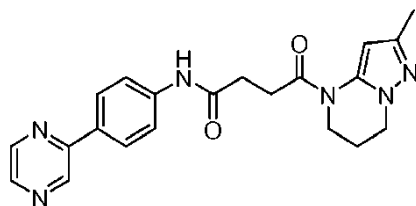
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ): 8.82 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H), 8.36 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.01 (s a, 2H), 2.82 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.24-2.20 (m, 5H). LC-MS:  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-([2,3'-bipiridin]-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 41



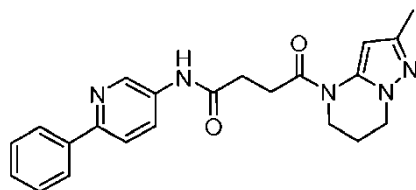
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 10.72 (1H, s), 9.02 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.86-7.91 (1H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 6.34 (1H, s a), 4.02 (2H, t), 3.86 (2H, s a), 2.89(2H, t), 2.74 (2H, t), 2.08(5H, m). LC-MS:  $m/z$  391,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida, Compuesto 42



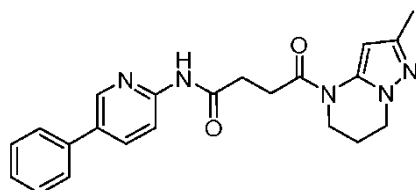
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.24 (s, 1H), 9.21 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 1H), 8.55 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridin-3-il)butanamida, Compuesto 43



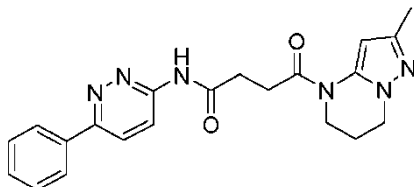
25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 8.66 (1H, s), 8.52 (1H, s a), 8.23 (1H, s a), 8.10 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37-7.47 (3H, m), 4.17 (2H, t), 3.90 (2H, s a), 2.98 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.23 (5H, m). LC-MS:  $m/z$  390,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-fenilpiridin-2-il)butanamida, Compuesto 44



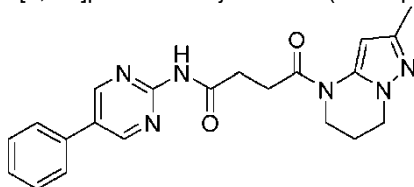
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*): 8.66 (1H, s), 8.52 (1H, s a), 8.23 (1H, s a), 8.10 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37-7.47 (3H, m), 4.17 (2H, t), 3.90 (2H, s a), 2.98 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.23 (5H, m). LC-MS:  $m/z$  390,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida, Compuesto 45



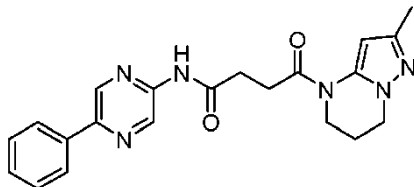
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.25 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.49-7.56 (3H, m), 6.33 (1H, s a), 4.02 (2H, t), 3.86 (2H, s a), 2.91(2H, t), 2.80 (2H, t), 2.08(5H, m). LC-MS:  $m/z$  391,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-(5-fenilpirimidín-2-il)butanamida, Compuesto 46



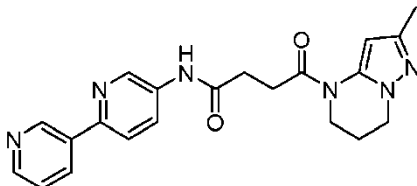
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.71 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.77 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.51 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90-2.87 (s, 4H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-fenilpirazín-2-il)butanamida, Compuesto 47



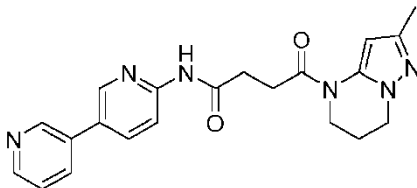
25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.93 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-([2,3'-bipiridín]-5'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 48



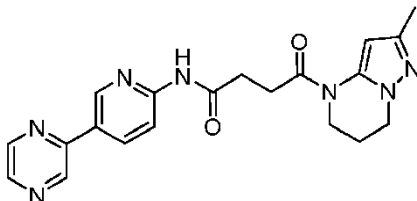
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.89 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J=4$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.01 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 2.67 (s a, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.73 - 2.69 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35 Síntesis de 4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-[5-(piridín-3-il)piridín-2-il]butanamida, Compuesto 49



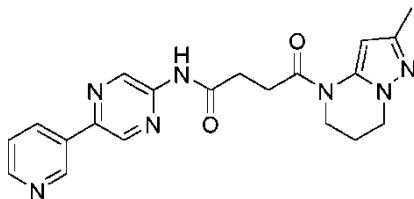
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10.68 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 3H), 7.51-7.47 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 391 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(pirazín-2-il)piridín-2-il)butanamida, Compuesto 50



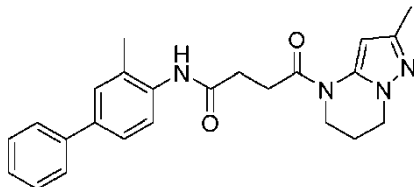
10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*) 9.01 (1H, d, J= 1.2 Hz), 8.94 (1H, s), 8.63 (1H,t), 8.53 (1H, d, J= 2.4 Hz), 8.45 (1H, s), 8.33 (2H, m), 4.16 (2H, t), 3.94 (2H, s a), 2.97 (2H, m), 2.87 (2H, t), 2.23 (4H, m), 1.25 (3H, s). LC-MS: *m/z* 392,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(piridín-3-il)pirazín-2-il)butanamida, Compuesto 52



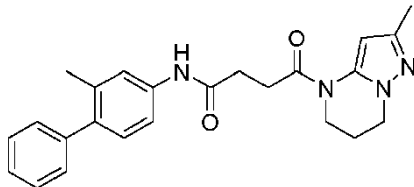
20 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.27 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.65 - 8.64 (m, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.77 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: *m/z* 392 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 53



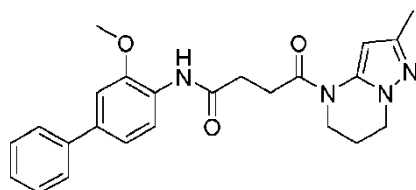
25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.38 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.36 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89-2.88 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 403 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 54



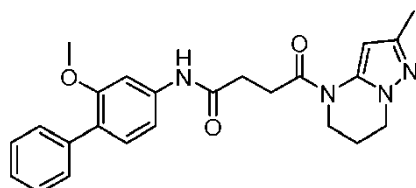
35 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.99 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 403 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 55



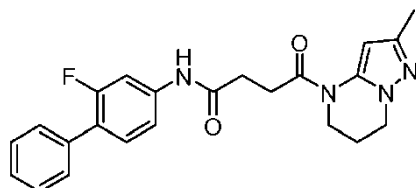
5  $^1\text{H RMN}$  (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 9.22 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 56



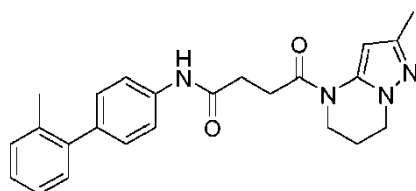
10  $^1\text{H RMN}$  (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 10.10 (s, 1H), 7.51 (s a, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de N-(2-fluorofenil-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 57



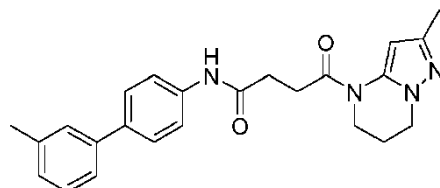
20  $^1\text{H RMN}$  (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 10.31 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 58



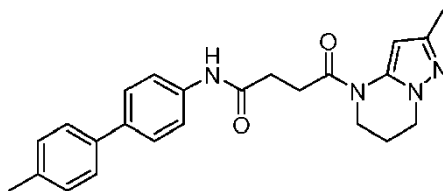
25  $^1\text{H RMN}$  (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 10.08 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 6H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 59



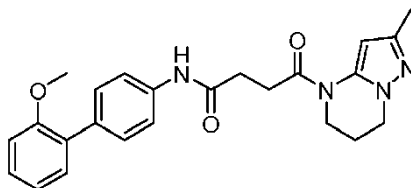
35  $^1\text{H RMN}$  (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 10.09 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 60



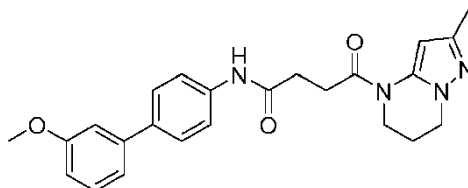
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.07 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 403 [M+H] $^+$ .

10 Síntesis de N-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 61



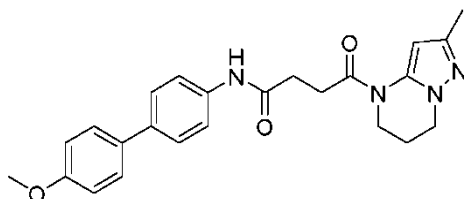
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.05 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=4.2 Hz, 1H), 6.30 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 419 [M+H] $^+$ .

Síntesis de N-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 62



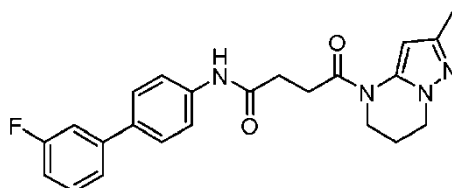
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.10 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 6H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 5H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: m/z 419 [M+H] $^+$ .

25 Síntesis de N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 63



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.05 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 4H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.30 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.65 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 419 [M+H] $^+$ .

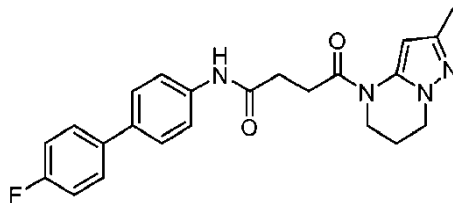
Síntesis de N-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 65



35

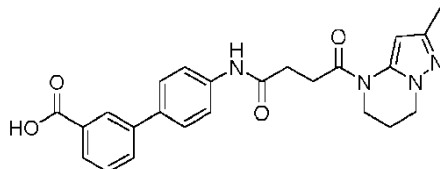
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.13 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.35 (a, 1H), 4.03 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.87 (a, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.08 (a, 5H). LC-MS:  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Síntesis de N-(4'-fluorobifenil-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 66



10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.10 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H); MS (ESI)  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

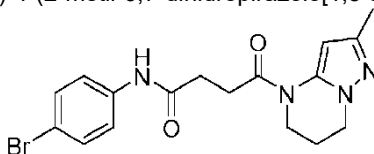
Síntesis de ácido 4'-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, Compuesto 67



15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.12 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.56 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.67 (t,  $J=6.6$ Hz, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  433  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

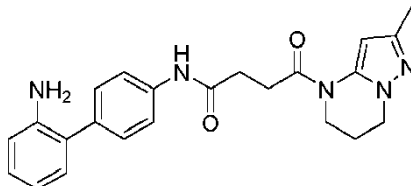
20 Síntesis de N-(2'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 69

Etapa 1: preparación de N-(4-bromofenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.13 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.01 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

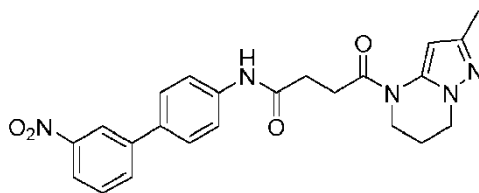
Etapa 2: preparación de N-(2'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida.



30 Se obtuvo el producto deseado utilizando el procedimiento de Suzuki general A.  
 $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.06 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.61 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H) 6.35 (s a, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

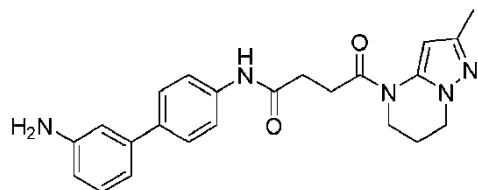
35 Síntesis de N-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 70

40 Etapa 1: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida



<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 5H), 6.35 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 434 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 2: preparación de N-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida.

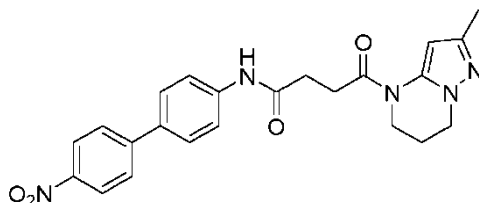


10 Se añadió {2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)-N-[4-(3-nitrofenil)fenil]-4-oxobutanamida (1 equiv.), cloruro amónico (4 equiv.) y hierro (2 equiv.) a una solución de etanol (0,02 M) y agua (0,08 M) y se calentó a 40°C durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el producto purificado.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.05 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.06 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 404 [M+H]<sup>+</sup>.

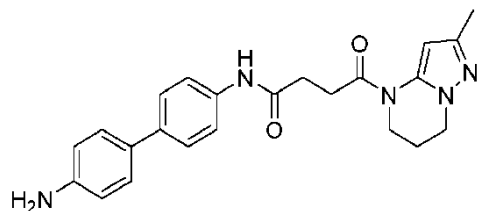
20 Síntesis de N-(4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 71

Etapa 1: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida.



25 MS: *m/z* 434 [M+H]<sup>+</sup>.

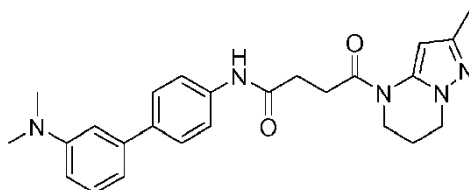
Etapa 2: preparación de N-(4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida.



30 Se obtuvo el producto deseado de una manera similar al compuesto 70.  
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.97 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 5.70-5.60 (s a, 2H), 4.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 404 [M+H]<sup>+</sup>.

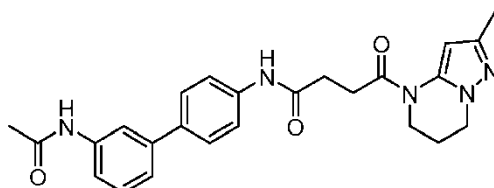
35 Síntesis de N-(3'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 72





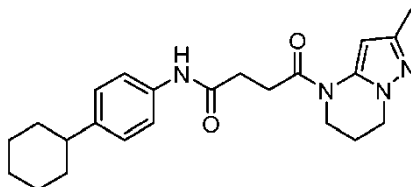
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.03(s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 432 [M+H] $^+$ .

Síntesis de N-(3'-acetamino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 74



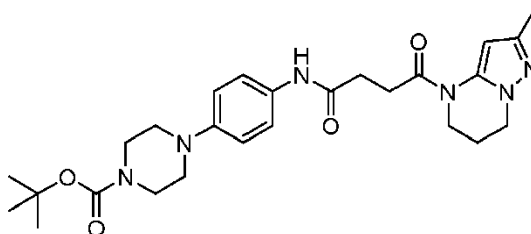
10 Se disolvió N-[4-(3-aminofenil)fenil]-4-[2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il]-4-oxobutanamida (1 equiv.) en diclorometano (0,02 M) a 0°C. Se añadió trietilamina (1 equiv.) seguido de cloruro de acetilo (1,05 equiv.) a la solución y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 30 min. Después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se separaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo vacío.  
 15 El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando el producto purificado.  
 $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ) 10.09 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 8H). LC-MS: m/z 446 [M+H] $^+$ .

20 Síntesis de N-(4-ciclohexilfenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 75



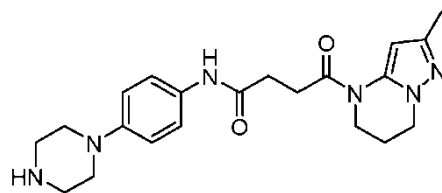
25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 9.88 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.85 (s a, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.61 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (s a, 5H), 1.76 - 1.67 (m, 5H), 1.41 - 1.19 (m, 5H). LC-MS: m/z 395 [M+H] $^+$ .

Síntesis de 4-(4-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)fenil)piperazin-1-carboxilato, Compuesto 76



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 9.77 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.30 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (s a, 2H), 3.45 - 3.43 (m, 4H), 3.02 - 2.99 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H), 1.42 (s, 9H). LC-MS: m/z 497 [M+H] $^+$ .

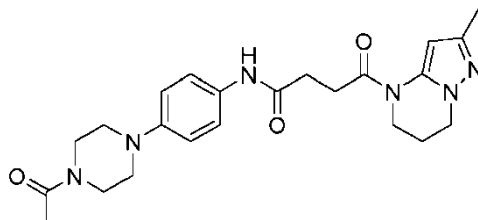
35 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)butanamida, Compuesto 77



Se añadió HCl 4 M en dioxano (15 equiv.) a la amina protegida con Boc (1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, la reacción se extrajo con bicarbonato sódico saturado, se agruparon capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante recristalización con diclorometano/hexano y se liofilizó, proporcionando el producto puro en forma de un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.73 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (s a, 2H), 2.98 - 2.95 (m, 4H), 2.84 - 2.81 (m, 6H), 2.58 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>.

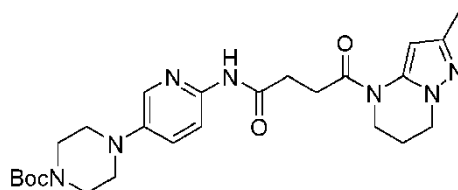
Síntesis de N-(4-(4-acetilpiperazín-1-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 78



Una solución de compuesto 77 (1,0 equiv.) en tetrahidrofurano seco se añadió a una mezcla bajo agitación de cloruro de ácido (1,0 equiv.) y trietilamina (1,2 equiv.) en tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente bajo agitación continua durante 3 h. Tras completarse la reacción, se evaporó el solvente a sequedad al vacío y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó mediante trituración de los sólidos con DCM/metano/hexano, proporcionando un sólido blanco.

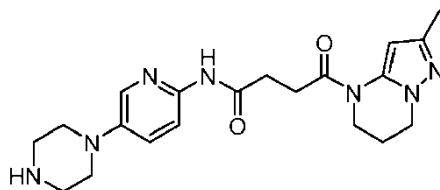
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.77 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.30 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (s a, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 4H), 3.08 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.99 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-etil-4-(6-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)piridín-3-il)piperazín-1-carboxamida, Compuesto 79



Etapa 1: preparación de 4-(6-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)piridín-3-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo

LC-MS:  $m/z$  498  $[M+H]^+$ .



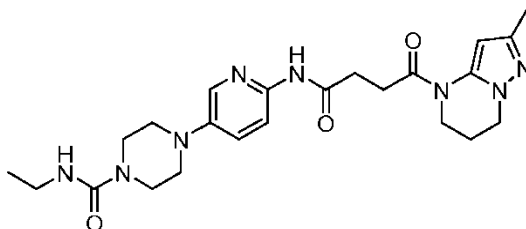
5

Etapa 2: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(piperazín-1-il)piridín-2-il)butanamida

10 A una solución bajo agitación de 4-(6-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)piridín-3-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) en diclorometano (0,04 M) se añadió TFA (5 equiv.) gota a gota a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el intermediario.

15

LC-MS:  $m/z$  398  $[M+H]^+$ .



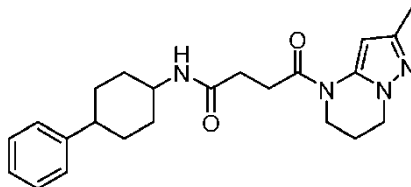
20

Etapa 3: preparación de N-etil-4-(6-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)piridín-3-il)piperazín-1-carboxamida

25 A una solución bajo agitación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(piperazín-1-il)piridín-2-il)butanamida (1 equiv.) en THF (0,015 M) se añadió isocianato de etilo (4,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C en tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante CCF preparativa, proporcionando el producto.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 10.25 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.41-7.39 (dd,  $J = 2.7$  Hz, 9.3 Hz, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.32 (s a, 1H), 4.01 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.84 (s a, 2H), 3.39-3.41 (m, 4H), 3.05-3.07 (m, 6H), 2.82-2.84 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 2H), 2.07 (s a, 5H), 1.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  469,2  $[M+H]^+$ .

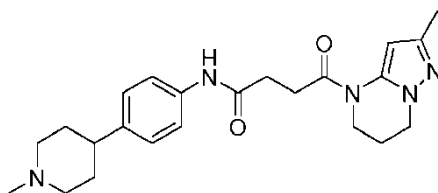
Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-fenilciclohexil)butanamida, Compuesto 80



35

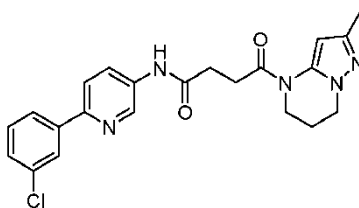
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.83 (s a, 2H), 3.65-3.52 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.08 (m, 5H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  395  $[M+H]^+$ .

40 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(1-metilpiperidín-4-il)fenil)-4-oxobutanamida, Compuesto 82



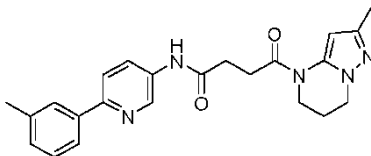
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 9.90 (s, 1H), 7.49 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.85 (s a, 2H), 2.88 - 2.86 (m, 5H), 2.61 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(6-(3-clorofenil)piridín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 83



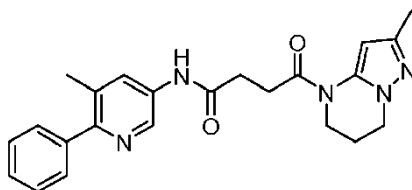
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ): 8.80 - 8.81 (m, 1H), 8.18 - 8.20 (m, 1H), 7.97 - 7.98 (m, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 2H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.19 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.94 - 3.96 (m, 2H), 2.99 - 3.01 (m, 2H), 2.82 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.22 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(*m*-tolil)piridín-3-il)butanamida, Compuesto 85



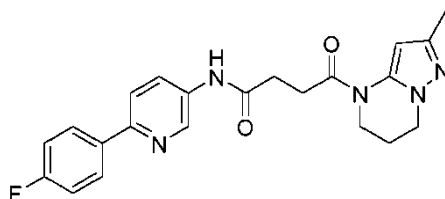
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.31 (s, 1H), 8.81 - 8.80 (m, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.34 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.71 - 2.68 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-metil-6-fenilpiridín-3-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 86



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.24 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)piridín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 87

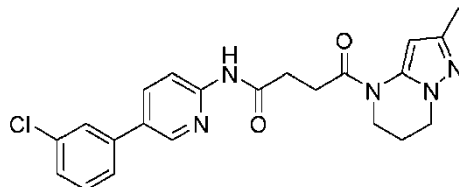


35

## ES 2 687 493 T3

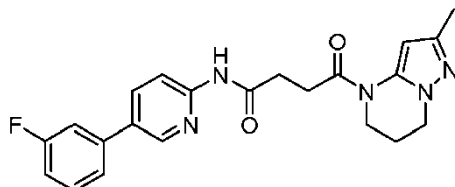
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.33 (s, 1H), 8.81 - 8.80 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 3H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (t, 8.8 Hz, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Síntesis de N-(6-(3-fluorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 88



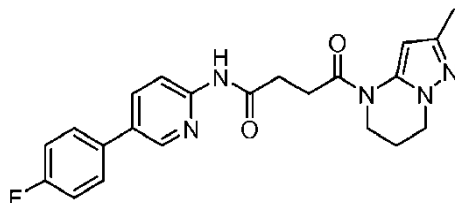
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.67 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(5-(3-fluorofenil)piridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 89



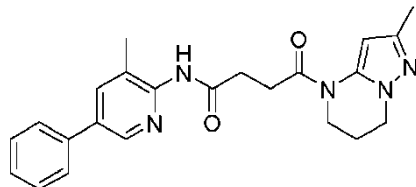
- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.67 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 Síntesis de N-(5-(4-fluorofenil)piridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 90



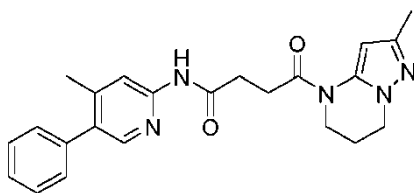
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.62 (s, 1H), 8.62 - 8.63 (m, 1H), 8.12 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 6.34 (s a, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.02 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.87 (m, 2H), 2.87 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s a, 2H), 2.08 (s, 3H). LC-MS: m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 Síntesis de N-(3-metil-5-fenilpiridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 91



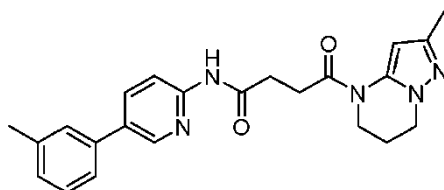
- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 5H). LC-MS: m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(4-metil-5-fenilpiridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 92



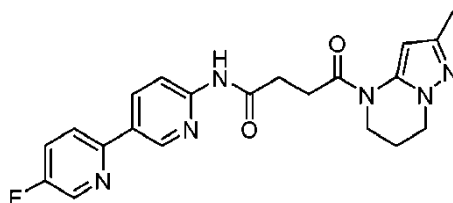
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.55 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.02 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.73 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  404,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(m-tolil)piridín-2-il)butanamida, Compuesto 93



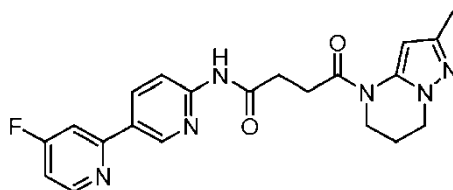
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.63 (s, 1H), 8.63 - 8.622 (m, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.53 (s a, 1H), 7.49 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J$ =6.0 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de N-(5-fluoro-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 94



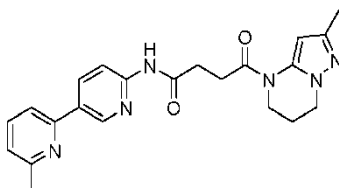
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.72 (s, 1H), 8.99 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H), 8.66 (d,  $J$ =2.8 Hz, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.84 (td,  $J$ =8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J$ =6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(4-fluoro-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 95



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.75 (s, 1H), 9.07 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.70-8.67 (dd,  $J$  = 5.7 Hz, 9.2 Hz, 1H), 8.48-8.46 (dd,  $J$  = 2.2 Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.04-4.01 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.89 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  409,11  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

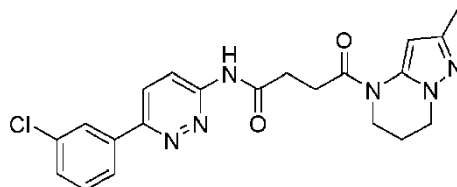
30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 96



35

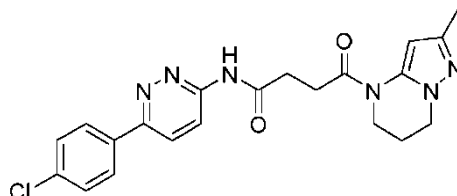
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.71 (s, 1H), 9.01 - 9.00 (m, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.17 - 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.33 (a, 1H), 4.02 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.86 (a, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (a, 5H). LC-MS: *m/z* 405 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Síntesis de N-(6-(3-clorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 97



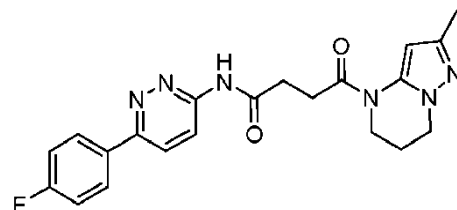
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): 8.50 - 8.53 (m, 1H), 8.08 - 8.13 (m, 2H), 7.94 - 7.95 (m, 1H), 7.50 - 7.52 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.97 (m, 2H), 3.00 - 3.02 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-[6-(4-clorofenil)piridazín-3-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxobutanamida, Compuesto 100



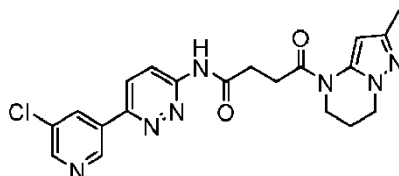
- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.29 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.02 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.07 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 Síntesis de N-(6-(4-fluorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 101



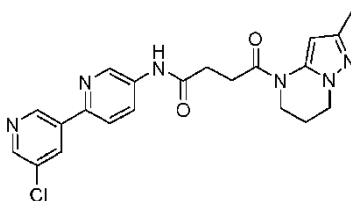
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*): 9.17 (1H, s a), 8.50 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.00-8.04 (2H, m), 7.82 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.19 (2H, t), 4.16 (2H, t), 3.94 (2H, s a), 2.96-3.06(4H, m), 2.23 (5H, m). LC-MS: *m/z* 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(6-(5-cloropiridin-3-il)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 102



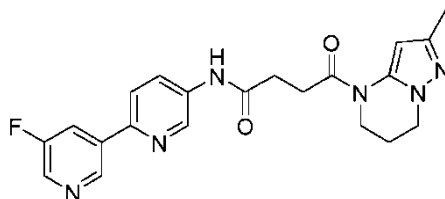
- 30 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.36 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (q, *J* = 9.2 Hz, 17.1 Hz, 2H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI) *m/z* 426,24 [M+H]<sup>+</sup>.

- 35 Síntesis de N-(5'-cloro-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 108



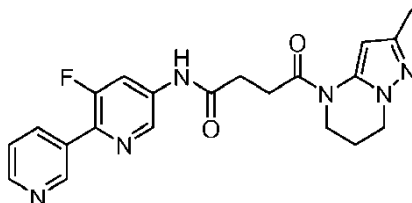
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*): 9.02 (1H, s a), 8.68 (1H, s), 8.57 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.29-8.32 (3H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.16 (2H, t), 3.94 (2H, s a), 2.97 (2H, m), 2.89 (2H, t), 2.24 (5H, m). LC-MS: *m/z* 425,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Síntesis de N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 109



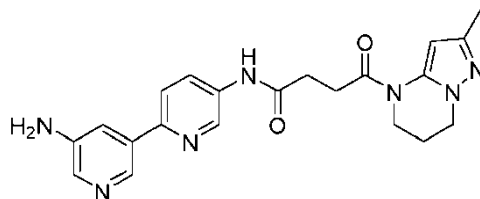
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: *m/z* 409 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Síntesis de N-(3-fluoro-2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 111



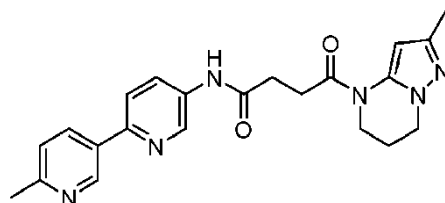
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.68 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 7.55-7.50 (s, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.87 (s a, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI) *m/z* 409 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(5'-amino-2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 112



- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.38 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.93 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.03 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H); MS (ESI) *m/z* 406 [M+H]<sup>+</sup>.

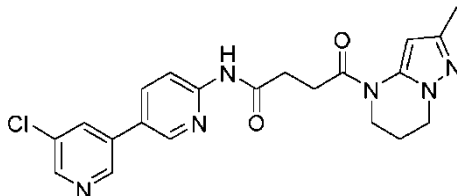
- 30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridín]-5'-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 113





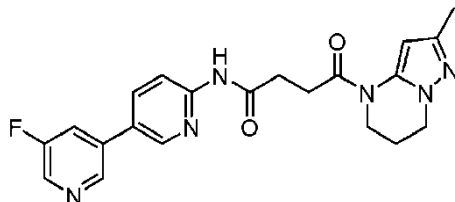
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.36 (s, 1H), 9.08 - 9.07 (m, 1H), 8.83 - 8.82 (m, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 405 [M+H] $^+$ .

- 5 Síntesis de N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 114



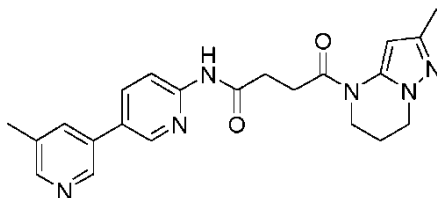
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.73 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS: m/z 425 [M+H] $^+$ .

Síntesis de N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 115



- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.73 (s, 1H), 8.86 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 3H), 6.30 (s a, 1H), 4.03 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 409 [M+H] $^+$ .

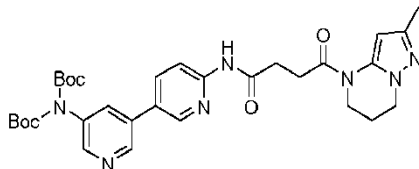
- 20 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 116



- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.68 (s, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS: m/z 405 [M+H] $^+$ .

- 30 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piperazín-1-il)fenil)butanamida, Compuesto 117

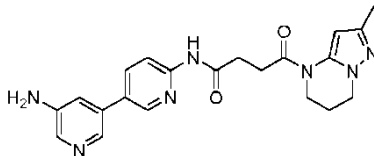
Etapa 1: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piperazín-1-il)fenil)butanamida protegida con Boc



- 35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.71 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.75 (s a, 1H), 8.44 - 8.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 3H), 6.36 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H), 1.40 (s, 18H). LC-MS: m/z 606 [M+H] $^+$ .

40

Etapa 2: preparación de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piperazín-1-il)fenil)butanamida



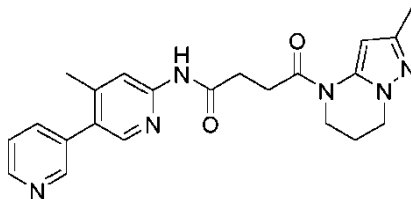
- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.64 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.06 - 8.05 (m, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.94 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H), 6.33 (s a, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridín]-6-il)butanamida, Compuesto 118



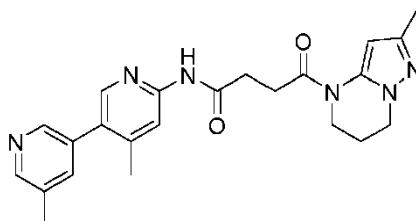
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.77 (s, 1H), 9.27 - 9.26 (m, 1H), 8.97 (s a, 1H), 8.85 - 8.84 (m, 1H), 8.56 (s a, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.74 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(4-metil-3,3'-bipiridín)-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 119



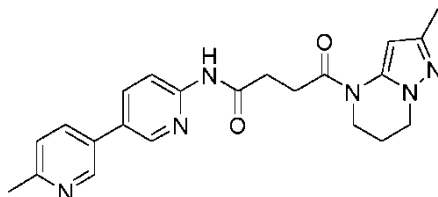
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.56 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.02 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.87 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.73 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 5H); MS (ESI)  $m/z$  405.39  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de N-(4,5'-dimetil-3,3'-bipiridín)-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 120



- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.57 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

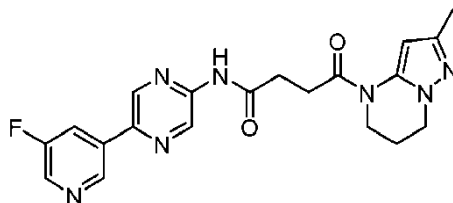
Síntesis de N-(6'-metil-3,3'-bipiridín)-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 121



35

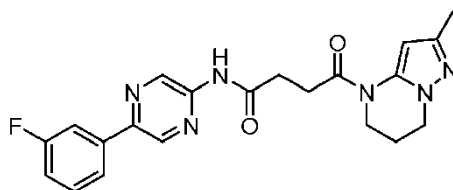
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ): 8.68 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.11 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.96 (s a, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 5H); MS (ESI)  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 5 Síntesis de N-(5-(5-fluoropiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 122



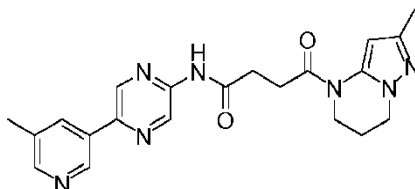
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.06 (s, 1H), 9.42 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 9.18 (t,  $J=1.6$  Hz, 1H), 9.14 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.66 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(5-(3-fluorofenil)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 123



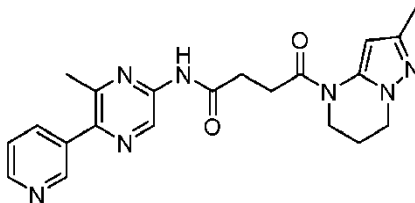
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.05 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(5-metilpiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 124



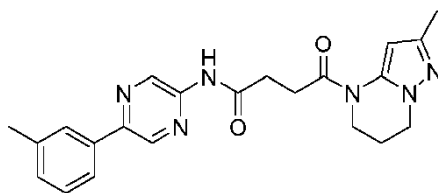
- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.98 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.02 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.50-2.75 (m, 2H), 2.39 (s a, 3H), 2.08 (s a, 5H); MS (ESI)  $m/z$  404.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 30 Síntesis de N-(6-metil-5-(piridín-3-il)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 125



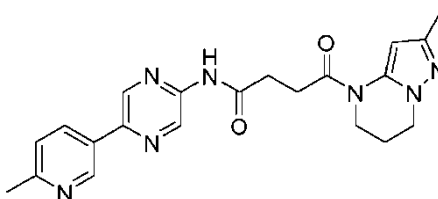
- 35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.95 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.83 - 8.82 (m, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(m-tolil)pirazín-2-il)butanamida, Compuesto 126



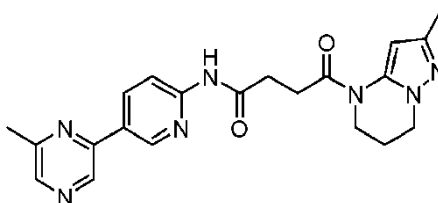
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.91 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.39 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 127



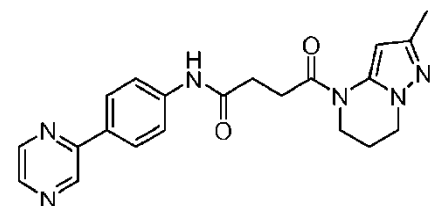
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.13 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 9.04 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J=8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)pirazin-2-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 128



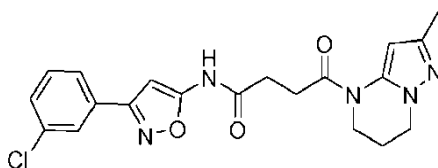
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.79 (s, 1H), 9.08 - 9.06 (m, 2H), 8.51 (s a, 1H), 8.49 - 8.46 (m, 1H), 8.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida, Compuesto 129



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.24 (s, 1H), 9.21 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 1H), 8.55 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-N-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 130

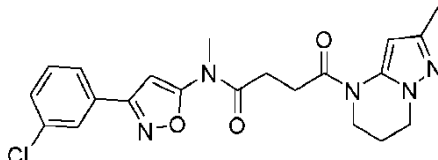


35

Etapa 1: preparación de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Metanol- $d_4$ ): 7.66 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.13 (s a, 1H), 3.81 (s a, 2H), 3.64 (s, 1H), 2.70 (s a, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.86 (s a, 5H). LC-MS: MS  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: preparación de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-N-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

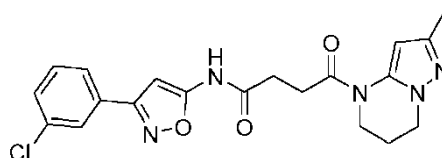


10 A una solución bajo agitación de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida (1 equiv.) en tetrahidrofurano seco se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 equiv.) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 15 minutos. Se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (5 equiv.) a la mezcla de reacción gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ , seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica agrupada se lavó con agua y solución hipersalina. El solvente orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 7.93 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (s a, 2H), 3.86 (s a, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.87 (s a, 4H), 2.07 (s a, 5H); MS (ESI)  $m/z$  428.20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

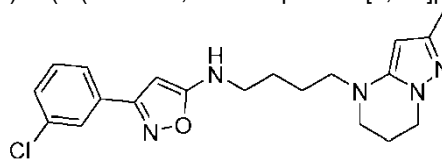
20 Síntesis de 3-(3-clorofenil)-N-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)butil)isoxazol-5-amina, Compuesto 131

25 Etapa 1: preparación de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.88 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (s a, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.71 (q, 2H), 2.07 (s a, 5H). LC-MS: MS  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2: preparación de 3-(3-clorofenil)-N-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)butil)isoxazol-5-amina

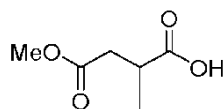


35 Una solución de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida (1 equiv.9 en THF (0,03 M) se trató con borano-DMS (5 equiv.) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se calentó a  $40^\circ\text{C}$  durante 10 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se refrescó con metanol y se concentró bajo presión reducida con el fin de obtener el producto en bruto, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas en acetato de etilo agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida con el fin de obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

40  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, Cloroformo- $d$ ): 7.72 (s a, 1H), 7.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.61 (s a, 1H), 4.06 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.29 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.16 (s a, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.69 (s a, 4H). LC-MS: MS  $m/z$  386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

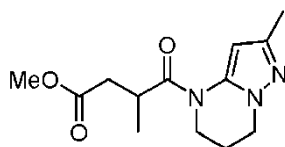
45 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-3-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 132

Etapa 1: preparación de ácido 4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico



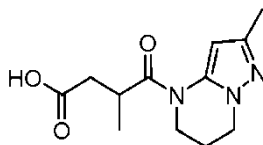
A una solución de ácido 4-metoxi-2-metilo-4-oxobutanoico (1 equiv.) en metanol (0,3 M) se añadió una suspensión de Pd/C al 10% (0,1 equiv.) en metanol bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó bajo H<sub>2</sub> (balón) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con n-pentano y éter dietílico para eliminar las impurezas sólidas. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el intermediario en forma de un líquido amarillo pálido.

Etapa 2: preparación de 3-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoato de metilo



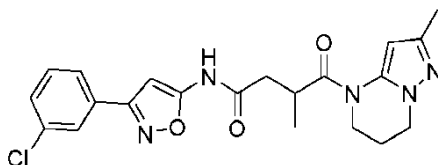
A una solución bajo agitación de ácido 4-metoxi-2-metil-4-oxobutanoico (1 equiv.) y 2-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en DMF (0,5 M) se añadió HATU (1,5 equiv.), TEA (3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se añadió al hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica agrupada se lavó con agua, solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el intermediario. LC-MS: MS *m/z* 266 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: preparación de ácido 3-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico



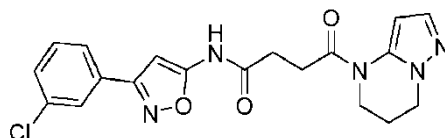
A una solución bajo agitación de 3-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoato de metilo (1 equiv.) en THF-CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O (1:1:1) (0,2 M) se añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completar la reacción, se evaporaron los solventes bajo presión reducida y el residuo se acidificó con solución saturada de KHSO<sub>4</sub> y se extrajo con metanol al 10% en cloroformo. La capa acuosa se evaporó bajo presión reducida y se agitó en metanol al 10% en cloroformo, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el intermediario. LC-MS: MS *m/z* 266 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: preparación de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-3-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida



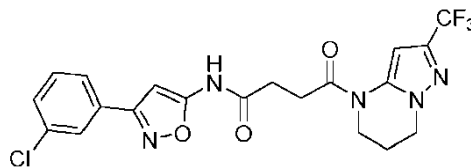
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.06-4.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.60-2.55 (dd, *J* = 4.8 Hz, 16.7 Hz, 1H), 2.13-2.07 (s a, 5H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 428,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 133



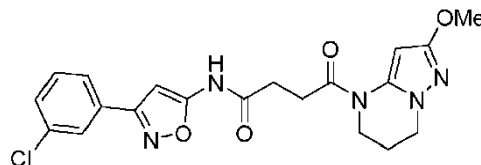
<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.29 (s a, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.54 (s a, 1H), 4.14-4.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.92-3.90 (s, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.74-2.71 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H). LC-MS: MS *m/z* 400,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-oxo-4-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 134



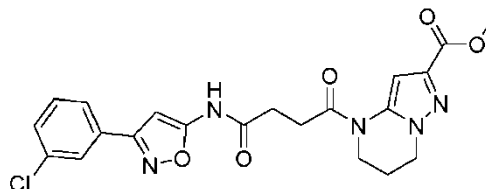
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 6.89 (s a, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (s a, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.19 (s a, 2H). LC-MS: MS *m/z* 467 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metoxi-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 135



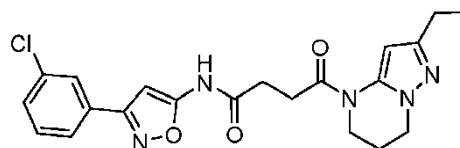
- 15 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.96 (b s, 1H), 3.93 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.85 (b s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.90 - 2.88 (m, 2H), 2.67 (b s, 2H), 2.11 (b s, 2H). LC-MS: *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 Síntesis de 4-(4-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-ilamino)-4-oxobutanóil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidín-2-carboxilato de metilo



- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.3 (s a, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s a, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.03 (s a, 2H), 2.90 (s a, 2H), 2.28 (s a, 2H).

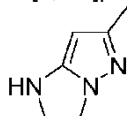
- 30 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(2-metoxi-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 137



- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*) 7.77 (1H, s a), 7.64 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.25 (1H, s), 6.64 (1H, s), 4.18 (2H, t), 4.00 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.19 (2H, m), 0.88 (3H, m).

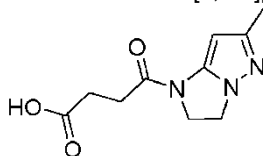
Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 138

- 40 Etapa 1: preparación de 6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol



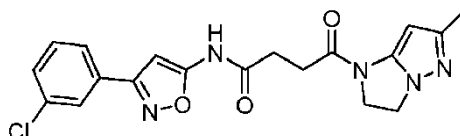
A una solución bajo agitación de 3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (0,5 M) se añadió trietilamina (5 equiv.) a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, se añadió 1,2-dibromoetano (1,2 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 16 h. Tras completarla, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 124 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2: preparación de ácido 4-(6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)-4-oxobutanoico



A una solución bajo agitación de 6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol (1 equiv.) en cloroformo (0,5 M) se añadió dihidrofuran-2,5-diona (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarla, el sólido precipitado de esta manera se filtró y se lavó con n-pentano y se secó, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: m/z 224 [M+H]<sup>+</sup>.

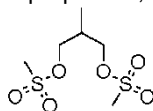
Etapa 3: preparación de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-4-(6-metil-2,3,-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)-4-oxobutanamida



<sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.81 (s a, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 2.84 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.11 (s, 1H). LC-MS: m/z 400,22 [M+H]<sup>+</sup>.

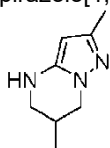
Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida, Compuesto 139

Etapa 1: preparación de dimetanosulfonato de 2-metilpropano-1,3-diilo



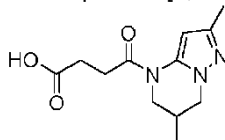
A una solución bajo agitación de 2-metilpropano-1,3-diol (1 equiv.) en diclorometano (0,45 M) se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,7 equiv.) utilizando trietilamina (2,7 equiv.) a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en forma de un sólido marrón.

Etapa 2: preparación de 2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina



A una solución bajo agitación de dimetanosulfonato de 2-metilpropano-1,3-diilo (1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (0,5 M) se añadió 3-metil-1H-pirazol-5-amina (1 equiv.) y trietilamina (5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 h. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el producto en forma de un sólido marrón. LC-MS: m/z 152 [M+H]<sup>+</sup>.

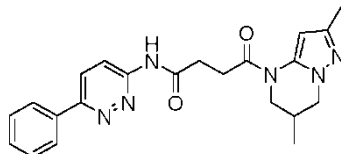
Etapa 3: preparación de ácido 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanoico





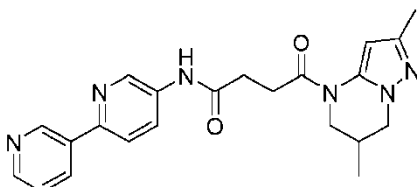
A una solución bajo agitación de 2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina (1 equiv.) en cloroformo (0,1 M) se añadió anhídrido succínico (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en forma de un sólido blanquecino. LC-MS:  $m/z$  252  $[M+H]^+$ .

5 Etapa 4: preparación de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida



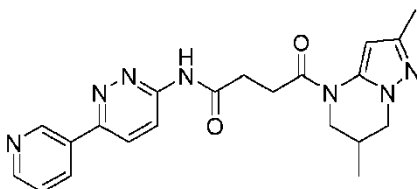
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.37 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 5H), 4.32-3.97 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.95-2.75 (s a, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.05 (s, 3H); LC-MS:  $m/z$  405.0  $[M+H]^+$ .

15 Síntesis de N-(2,3'-bipiridín-5-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 140



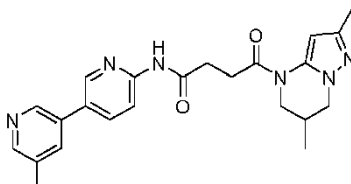
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.40 (s, 1H), 9.22 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.86 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.08 (s a, 3H), 1.05 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  405  $[M+H]^+$ .

25 Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridín-3-il)piridazín-3-il)butanamida, Compuesto 141



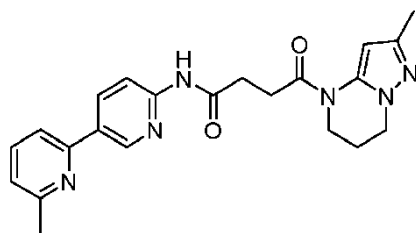
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.33 (s, 1H), 9.27 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J=4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.34-8.19 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.08 (s a, 3H), 1.05 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  406  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 142



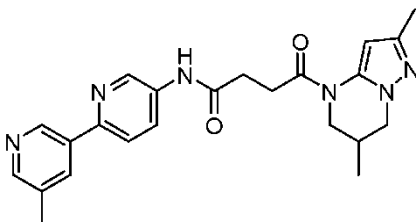
35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.69 (s, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 2H), 8.42 - 8.42 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 6.34 (a, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (q, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.06 - 1.04 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  419  $[M+H]^+$ .

40 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 143



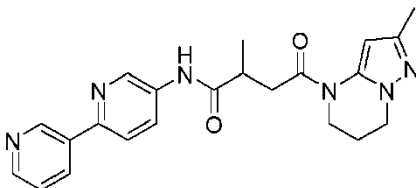
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.71 (s, 1H), 9.01 - 9.00 (m, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.17 - 8.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.33 (a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.86 (a, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (a, 5H). LC-MS:  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 144



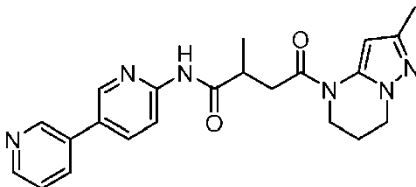
10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.39 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.85 (a, 1H), 8.43 - 8.42 (m, 1H), 8.21 (a, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.33 (a, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.06 - 1.05 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de N-(2,3'-bipiridín]-5-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 145



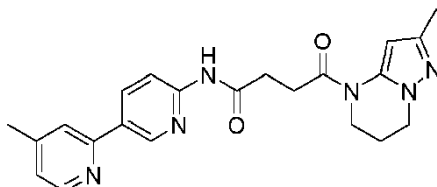
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.38 (s, 1H), 9.22 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.88 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J=4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.38 (dt,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.07 (s a, 5H), 1.21 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de N-(3,3'-bipiridín]-6-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 147



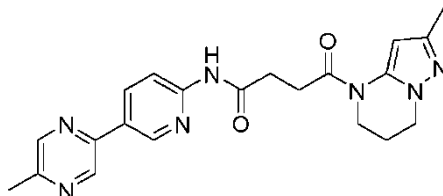
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.68 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 - 8.57 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 3H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 6.27 (a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (a, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.06 (a, 5H), 1.19 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(4-metil-2,3'-bipiridín-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 148



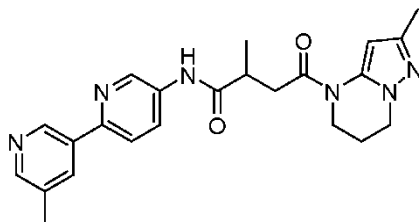
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.70 (s, 1H), 9.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.43-8.40 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.89 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H); MS (ESI)  $m/z$  405.18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(5-metilpirazín-2-il)pirazín-2-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 149



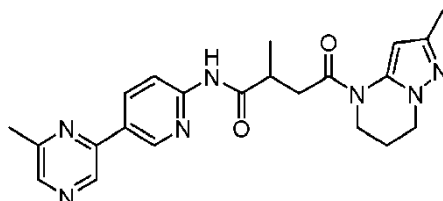
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.75 (s, 1H), 9.14 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 9.04 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46-8.43 (dd,  $J = 2.2$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  406,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 15 Síntesis de 2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 150



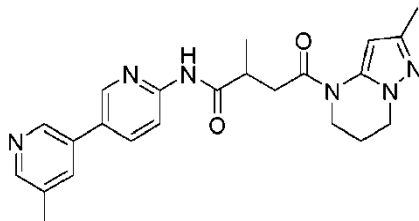
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.37 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.32 (a, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (a, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (a, 5H), 1.21 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazín-2-il)piridín-2-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 151



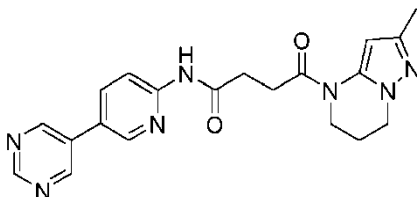
- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.78 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.56 - 8.46 (m, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.29 (a, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.86 (a, 2H), 3.18 (a, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.06 (a, 5H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 30 Síntesis de 2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 152



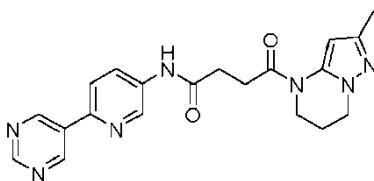
- 35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.67 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s a, 5H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(pirimidín-5-il)piridín-2-il)butanamida, Compuesto 153



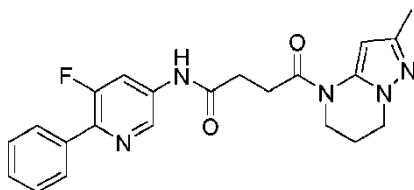
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.73 (s, 1H), 9.19 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 8.79 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 6.32 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.08 (s, 5H). MS (ESI)  $m/z$  392,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(pirimidín-5-il)piridín-3-il)butanamida, Compuesto 154



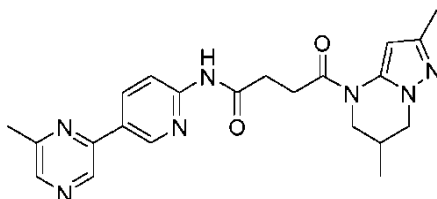
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.44 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22-8.20 (dd,  $J = 2.2$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.08 (s, 5H). MS (ESI)  $m/z$  392,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(5-fluoro-6-fenilpiridín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 156



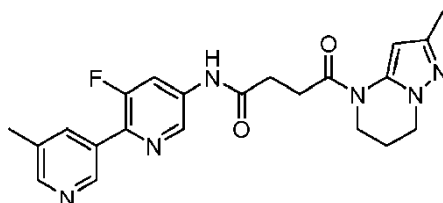
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.62 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (dd,  $J = 13.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.55-7.56 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H); MS (ESI)  $m/z$  408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazín-2-il)piridín-2-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 157



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.80 (s, 1H), 9.08 - 9.07 (m, 2H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 6.34 (a, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.77 - 2.75 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.06 - 1.05 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

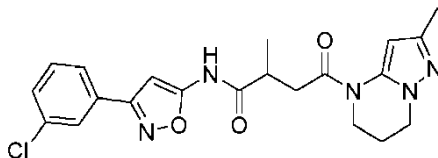
Síntesis de N-(3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 158



35

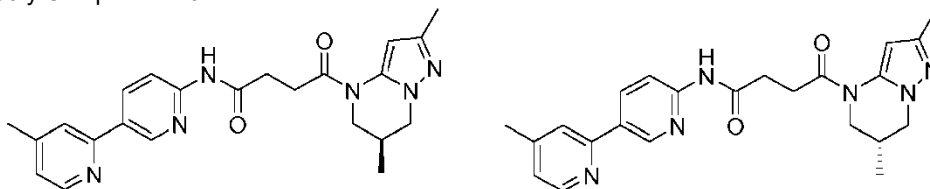
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.32 (a, 1H), 4.03 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.87 (a, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (a, 5H). LC-MS:  $m/z$  423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Síntesis de N-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 159



10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.86 (a, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.51 (m, 2H), 6.66 (a, 1H), 6.34 (a, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.84 (a, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.07 (a, 5H), 1.74 (a, 1H), 1.18 - 1.16 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

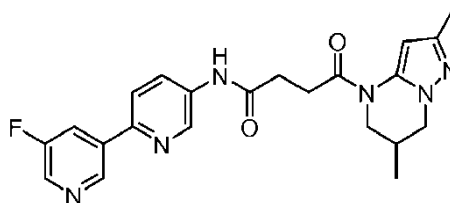
Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-metil-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 160 y Compuesto 161



15 El producto se sometió a cromatografía quiral, proporcionando el compuesto enantioméricamente puro 160 y el compuesto 161.

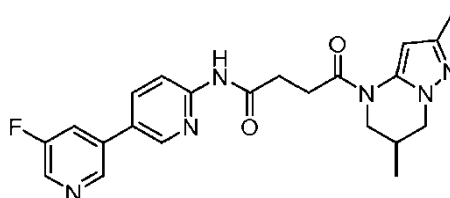
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.65-3.60 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 11.8 Hz 1H), 3.4 (s, 1H) 2.97-2.86 (m, 2H), 2.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.08 (s a, 3H), 1.05 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  419,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 162



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.46(s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (a, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 6.34 (a, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.36 (a, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.28 (a, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.06 - 1.05 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

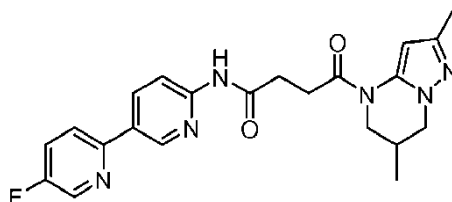
Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 163



35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.74 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 - 8.78 (m, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 6.34 (a, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.40 (a, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.28 (a, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.06 - 1.04 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

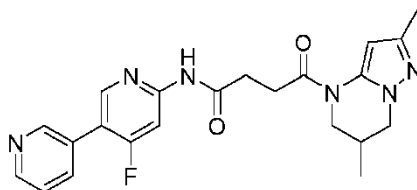
40

Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-fluoro-[2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 164



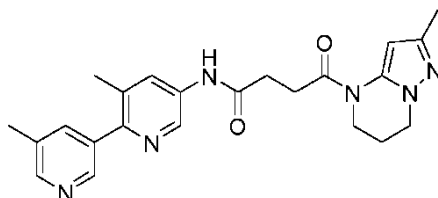
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.73 (s, 1H), 8.99 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.66 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.08 (s a, 3H), 1.05 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-fluoro-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 165



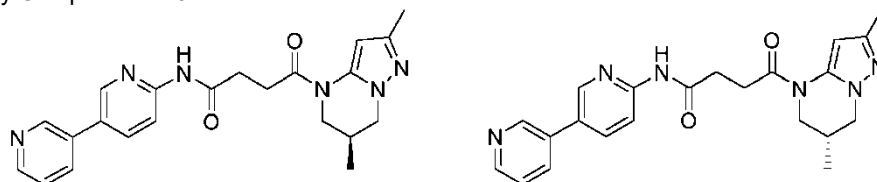
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.08 (s a, 3H), 1.05 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Síntesis de N-(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 168



25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H); MS (ESI)  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

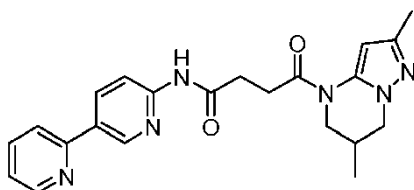
Síntesis de N-(3,3'-bipiridín-6-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 160 y Compuesto 170



30 El producto se sometió a cromatografía quiral, proporcionando el compuesto enantioméricamente puro 169 y el compuesto 170.

35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.67 (s, 1H), 8.94 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 3H), 7.50-7.47 (dd,  $J=4.4$  Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.3 (s a, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.4 (s, 1H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.75 (t,  $J=12.8$  Hz, 2H), 2.30 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.05 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  405.18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 Síntesis de N-([2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 171

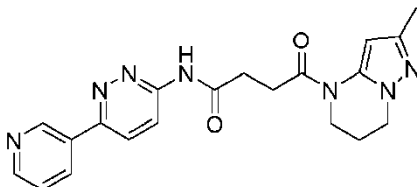


5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.72 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.67 - 8.66 (m, 1H), 8.45 - 8.42 (m, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.34 (a, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.29 (a, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.05 (m, 3H). MS (ESI)  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Método de acoplamiento de amida B:

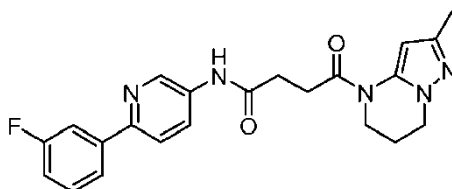
10 Se añadieron gota a gota trietilamina (1,3 eq.) y clorofornato de isobutilo (1,0 equiv.) a una solución bajo agitación de ácido (1,1 equiv.) en diclorometano (0,05 M) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitaron durante 15 minutos antes de añadir la amina respectiva (1,0 equiv.). La reacción se agitó a una temperatura de entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completar la reacción, se diluyó con diclorometano y se basificó a pH 9,0 con solución saturada de carbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, se agrupó la fase orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó bre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa, proporcionando el producto puro.

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridín-3-il)piridazín-3-il)butanamida, Compuesto 51



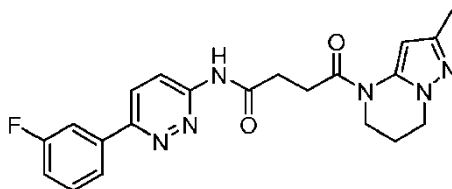
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.32 (S, 1H), 9.26 (d, J=2 Hz, 1H), 8.70 - 8.68 (m, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.91 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de N-(6-(3-fluorofenil)piridín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 84



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.73 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

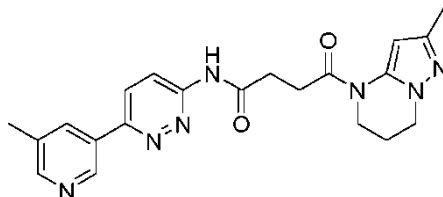
Síntesis de N-(6-(3-fluorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 98



35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.30 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.34 (s a, 1H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-(5-metilpiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 104

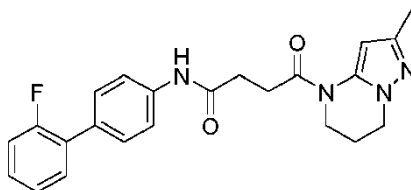


5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.31 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 5H). LC-MS:  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Método de acoplamiento de amida C:

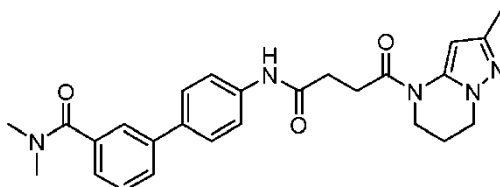
10 Se añadió amina a una solución bajo agitación de ácido, N,N-diisopropiletamina (3,0 equiv.) y HATU (1,5 equiv.) en DMF (0,2 M) tras 5 minutos. La solución se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completar la reacción, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se agrupó, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante un sistema Shimadzu semipreparativo y se liofilizó, proporcionando un sólido blanco.

15 Síntesis de N-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 64



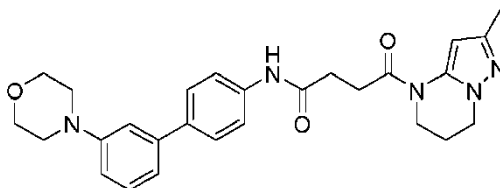
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.14 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 6.35 (a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (a, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.08 (a, 5H). LC-MS:  $m/z$  407  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de N,N-dimetil-4'-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, Compuesto 68



30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.11 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 6H), 7.49 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.97 (d,  $J=23.6$  Hz, 6H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(3'-morfolinobifenil-4-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 73

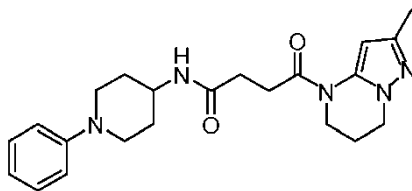


35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.05 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 6.32 (s a, 1H), 4.02 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 3.75 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.17 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 2.88 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  474,33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

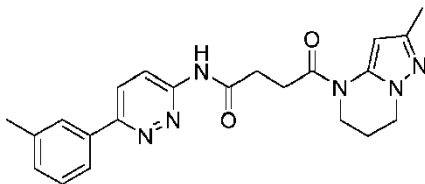


Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(1-fenilpiperidín-4-il)butanamida, Compuesto 81



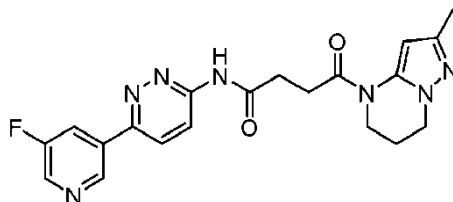
5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 7.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.00 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.80-3.61 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 4H), 2.38 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.08 (s a, 5H), 1.79 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  396,40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(*m*-tolil)piridazín-3-il)butanamida, Compuesto 99



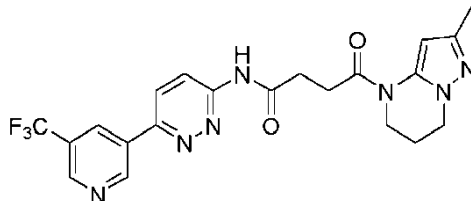
15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.25 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.93 (s a, 1H), 7.87 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.30 (s a, 1H), 4.04 - 4.01 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.91 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(6-(5-fluoropiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 103



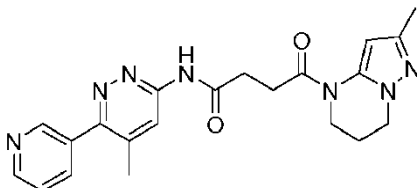
20  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.38 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.71 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 6.34 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)piridazín-3-il)butanamida, Compuesto 105



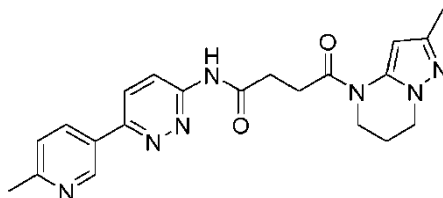
30  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.41 (s, 1H), 9.58 (m, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.46 (m, 2H), 6.33 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-metil-6-(piridín-3-il)piridazín-3-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 106



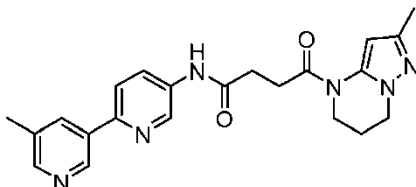
$^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.21 (s, 1H), 8.81 - 8.80 (m, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.03 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 5 Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-(6-metilpiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 107



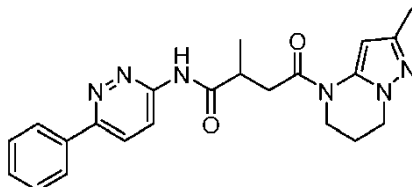
- 10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.29 (s, 1H), 9.14 - 9.13(m, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.42 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.33 (s a, 1H), 4.03 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.87 (s a, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). LC-MS:  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de N-(5'-metil-2,3'-bipiridín-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 110



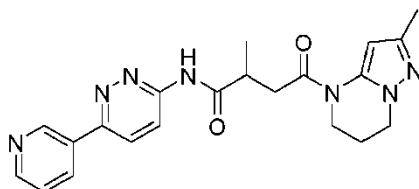
- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.35 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.02 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.86 (s a, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (s a, 5H). MS (ESI)  $m/z$  405,33  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 Síntesis de 2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida, Compuesto 146



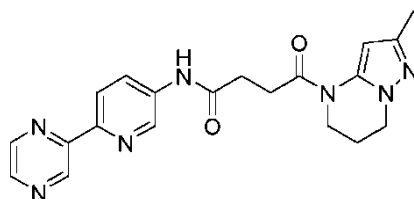
- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.25 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.02 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.86 (a, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.06 (a, 5H), 1.22 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 30 Síntesis de N-(2-fluorofenil-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 155



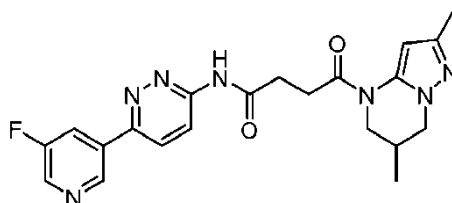
- 35  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.32 (s, 1H), 9.27 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J=4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.47 (dt,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 6.35 (s a, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.06 (s a, 5H), 1.22 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(pirazín-2-il)piridín-3-il)butanamida, Compuesto 166



5  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 10.46 (s, 1H), 9.47 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.26-8.23 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.3 (s a, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.87 (s a, 1H), 3.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.73-2.70 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.08 (s, 5H); MS (ESI)  $m/z$  392.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de 4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-(5-fluoropiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-oxobutanamida, Compuesto 167



10  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, DMSO- $d_6$ ): 11.38 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.55-8.45 (m, 3H), 6.34 (s a, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.07 (s a, 3H), 1.05 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Materiales y métodos:

Líneas celulares y condiciones de cultivo:

20 La línea celular HEK293-STF se modificó a partir de la línea celular renal embrionaria humana HEK293 transfectada con el informador STF. La línea celular HEK293-STF3A se modificó adicionalmente a partir de la línea celular HEK293-STF para expresar Wnt3A. Se utilizó esta línea celular para identificar los compuestos que regulan los componentes de señalización temprana o tardía de la ruta de Wnt. Se obtuvieron estas dos líneas celulares del laboratorio de David Virshup, Duke-NUS. La línea celular L-Wnt3A (ATCC n° CRL-2647) se utilizó para proporcionar medio acondicionado para Wnt3A. Las tres líneas celulares se cultivaron en DMEM con FBS al 10% incubadas en 37°C con 5% de  $\text{CO}_2$ .

Ensayo de viabilidad celular:

30 Se sembraron 5.000 células en 75  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo en cada pocillo de placas de 96 pocillos negras (Greiner, n° 655090) y se incubaron durante la noche a 37°C. Se añadieron 25  $\mu\text{l}$  de compuesto diluido en serie a las células, proporcionando una concentración final de 50  $\mu\text{M}$  a 1,5 nM. Tras 1 día de tratamiento, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de reactivo de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (n° G7571, Promega) a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia utilizando un lector de microplacas Tecan Safire2.

35 Ensayo de STF3A:

40 Se sembraron  $2 \times 10^4$  células HEK293-STF3A en 75  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo en cada pocillo de placas de 96 pocillos blancas (Greiner, n° 655098) y se incubaron durante la noche a 37°C. Se añadieron 25  $\mu\text{l}$  de compuesto diluido en serie a las células, proporcionando una concentración final de 50  $\mu\text{M}$  a 1,5 nM. Tras 1 día de tratamiento, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de reactivo de ensayo de luciferasa Steady-Glo (n° E2520, Promega) a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia utilizando un lector de placas Tecan Safire2.

Ensayo en medio acondicionado STF/WNT3A (STF/WNT3A CM, por sus siglas en inglés).

45 Se cultivaron células L-Wnt3A en tres matraces T-175 a una densidad de  $3 \times 10^4$  células/ml en 30 ml de medio de cultivo en cada matraz. Tras 4 días de incubación, se recolectó el medio acondicionado para Wnt3A y después se centrifugó a 2.000 rpm durante 10 minutos para eliminar los residuos. El medio acondicionado para Wnt3A se almacenó a -20°C en caso de no utilizarlo inmediatamente.

50 Se añadieron  $2 \times 10^4$  células HEK293-STF en 25  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo a cada pocillo de placas de 96 pocillos blancas (Greiner, n° 655098). Se añadieron 25  $\mu\text{l}$  de compuesto diluido en serie a las células. Tras 4 horas de incubación, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de medio acondicionado para Wnt-3A a las células. La concentración final de compuesto estaba comprendida entre 33  $\mu\text{M}$  y 1 nM. Tras la incubación durante 1 día a 37°C, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de reactivo de ensayo

de luciferasa Steady-Glo® (n° E2520, Promega) a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se midió la luminiscencia utilizando un lector de microplacas Tecan Safire2.

Transferencia western:

5 Se sembraron  $8,0 \times 10^5$  células en 2,5 ml de medio en matraces T-25. Los compuestos se diluyeron a 600 nM en 1 ml de medio y se añadió 0,5 ml al matraz T-25, proporcionando una concentración final de 100 nM. Tras la incubación a 37°C durante dos días, se recolectó el medio de cultivo y se centrifugó a 2.000 rpm durante 10 min. Se recolectaron los sobrenadantes y se utilizaron 32  $\mu$ l de cada muestra para la electroforesis en gel de SDS-PAGE. Tras transferir las proteínas separadas a la membrana, se incubó con el anticuerpo de Wnt3A primario (1:1.000, n° 09-162, Millipore) durante la noche. Tras lavar con solución salina tamponada con Tris que contenía Tween-20 al 0,05% (TBST), la membrana se incubó con anticuerpo secundario policlonal de cabra anti-IgG de conejo conjugado con HRP (1:3.000, n° P0448) durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras lavar con TBST, la membrana se reveló con reactivo de detección de transferencia Western Amersham™ ECL™ Select (n° RPN2235, GE Healthcare Life Sciences) y se documentó con el instrumento Bio-Rad Molecular Imager VersaDoc MP.

Modelo de ratón 1 de MMTV-Wnt1:

20 Se anestesiaron ratones BALBc hembra de 8 a 10 semanas de edad con 150 mg/kg de quetamina + 75 mg/kg de xilazina. Bajo condiciones asépticas, se realizó una incisión en la piel próxima a la 4ª almohadilla de grasa mamaria. Se manipuló la almohadilla de grasa mamaria con pinzas y se implantó un fragmento tumoral de  $\sim 2 \text{ mm}^3$ . Se cerró la incisión utilizando un adhesivo tisular. Los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de ocho y se trataron diariamente con los compuestos de ensayo durante 14 días. Se midieron los tumores en dos dimensiones utilizando un calibrador y se calculó el volumen utilizando la fórmula: Volumen tumoral ( $\text{mm}^3$ ) =  $w^2 \times l/2$ . El límite máximo de volumen tumoral era de  $2.000 \text{ mm}^3$ .

Ensayo de palmitoilación de Wnt3A:

30 El ensayo utilizado para determinar la inhibición de la palmitoilación de Wnt por un compuesto ha sido descrito por Yap et al. (Yap MC, Kostiuik MA, Martin DD, Perinpanayagam MA, Hak PG, Siddam A, Majjigapu JR, Rajaiah G, Keller BO, Prescher JA, Wu P, Bertozzi CR, Falck JR, Berthiaume LG. 2010. Rapid and selective detection of fatty acylated proteins using omega-alkynyl-fatty acids and click chemistry. *J Lipid Res.* 51(6):1566-1580) con algunas modificaciones. Se sembraron  $3 \times 10^6$  células HeLa en placas de cultivo de 10 cm y se incubaron a 37°C durante la noche. Las células se transfectaron con 5  $\mu$ g de vector pCDNA3.2/V5-Wnt3A (Najdi R, Proffitt K, Sprowl S, Kaur S, Yu J, Covey TM, Virshup DM, Waterman ML. 2012. A uniform human Wnt expression library reveals a shared secretory pathway and unique signaling activities. *Differentiation*, 84(2):203-213. doi:10.1016/j.diff.2012.06.004) to over-express V5-tagged Wnt3a. Tras seis horas, las células se lavaron con PBS y se trataron con palmitato de alquino 100  $\mu$ M en medio con BSA al 5%. Se añadieron 100 nM de compuesto o DMSO y las células se incubaron durante la noche a 37°C. Las células se lisaron y se recolectaron 600  $\mu$ g de lisado celular y se incubaron con anticuerpo anti-V5 (Invitrogen) seguido de 'pull down' de V5-Wnt3a con la adición de perlas de agarosa proteína A/G (Thermo Scientific). Los lisados centrifugados mediante 'pull down' que contenían V5-Wnt3A se sometieron a reacción de tipo 'click' con biotina-azida (Invitrogen). A continuación, el lisado de proteínas marcadas con biotina se separó en SDS-PAGE y se transfirió a una membrana de nitrocelulosa. La membrana se incubó con anticuerpo primario anti-V5, seguido de anticuerpo secundario antiratón Dylight 680 (Thermo Scientific) para detectar V5-Wnt3a. A continuación, la membrana se incubó con estreptavidina-Dylight 800 (Thermo Scientific) para detectar Wnt3a marcada con biotina. Las señales se capturaron en un sistema de captación de imágenes de infrarrojos Odyssey CLx (LI-COR Bioscience).

Ensayo de agar blando:

50 Se mantuvieron células AsPC-1 en RPMI1640 complementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y P/S (100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin). Se mantuvieron células HPAF-II en MEM (de Eagle) complementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y P/S (100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin). Se mantuvieron células CFPAC-11 en MEM de Iscove complementado con FBS al 10%, L-glutamina 2 mM y P/S (100 unidades/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin).

55 Se añadieron 600  $\mu$ l de agar al 0,6% a una placa de 24 pocillos para formar la capa base. A continuación, se añadió una capa intermedia de agar al 0,36% (que contenía 5.000 células y compuesto diluido en serie) sobre la capa base. Finalmente, se añadieron 500  $\mu$ l de medio de crecimiento fresco a la parte superior de la capa intermedia. Las placas se incubaron a 37°C con 5% de dióxido de carbono en un incubador humidificado durante 2 semanas. Se observó la formación de colonias utilizando un microscopio óptico. En el caso de que el tamaño de las colonias fuese superior a 500  $\mu$ m, se añadieron 70  $\mu$ l de MTT (5 mg/ml) a cada pocillo y las placas se incubaron a 37°C durante por lo menos 2 horas. Las colonias se contaron con un instrumento GelCount®. Los recuentos de colonias se representaron gráficamente frente a las concentraciones de compuesto utilizando el software GraphPad Prism. También se utilizó el software para llevar a cabo un ajuste de curvas no lineal y el cálculo de la concentración de compuesto que inhibía el 50% de la formación de colonias.

Resultados:

Compuestos de la presente invención que inhiben específicamente PORCN de mamífero.

Se transfectaron células HT1080 PORCN-null con plásmidos de expresión de PORCN de mamífero o *Xenopus* junto con WNT3A, informador STF y mCherry como control de transfección. 6 horas después de la transfección, las células se trataron con los compuestos o DMSO tal como se indica y al día siguiente se sometieron a ensayo para luciferasa. PORCN de *Xenopus* era resistente a los efectos inhibidores de los compuestos. Los dos compuestos Compuesto 51 y Compuesto 110 inhibían la actividad de Porcupine de mamífero (figura 1).

El tratamiento con los compuestos 51 y 110 redujo el crecimiento tumoral en todos los ratones tratados (figuras 2 y 3).

La palmitoilación de Wnt3a resultó inhibida por el Compuesto 51 (figura 4). Se visualizó Wnt3a-V5 utilizando anticuerpo anti-V5, seguido de Dylight 680 antiraton. El palmitato unido en reacción 'click' a biotina-azida en V5-Wnt3A se detectó con estreptavidina-Dylight 800. Se observó una banda no específica sobre la proteína Wnt3a-V5. Se detectó palmitato unido en reacción 'click' a biotina-azida con estreptavidina-Dylight 800 (banda inferior). Se utilizó DMSO como control negativo. Carril 1: sin palmitato de alquino; carril 2: control no tratado, DMSO + palmitato de alquino; carril 3: Compuesto 51 100 nM + palmitato de alquino.

Resultados del ensayo de agar blando mostrados en la Tabla 1 y en las figuras 5 a 7.

Tabla 1: el cincuenta por ciento de la concentración inhibidora del crecimiento de colonias (IC<sub>50</sub>, μM) de Compuesto 51 sobre las líneas células pancreáticas AsPC-1 y HPAF-II. Los resultados mostrados a continuación son medias ± desviaciones estándar (SD) de dos experimentos independientes.

Tabla 1

Compuesto	Línea celular	Ensayo 1 IC <sub>50</sub> (μM)	Ensayo 2 IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> media (μM)	Desviación estándar (SD)	Inhibición máxima
51	AsPC-1	0,024	0,010	0,017	0,010	76%
	HPAF-II	0,008	0,010	0,009	0,001	97%
	CFPAC-1	0,058	0,039	0,049	0,013	79%

Los resultados del modelo de ratón MMTV-Wnt1 se muestran en la figura 2 y en la Tabla 2:

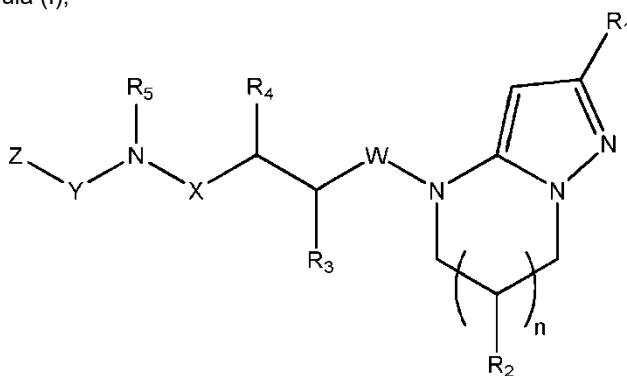
Tabla 2

Día 14						
Compuesto-dosis	ICT	% de T/C	% de T/C	Significancia	TRD	NTRD
Vehículo	-	-		-	0/ 8	0/ 8
Compuesto 51-1mg/Kg	68	0,375	37,5	***	0/ 8	1/ 8
Compuesto 51-3mg/Kg	67	0,383	38,3	***	0/ 8	0/ 8
Compuesto 51-10mg/Kg	91	0,160	16,0	***	0/ 8	0/ 8

Durante toda la memoria y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto indique lo contrario, el término "comprende" y variaciones tales como "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados aunque sin excluir cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



(I)

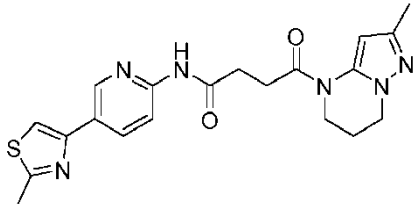
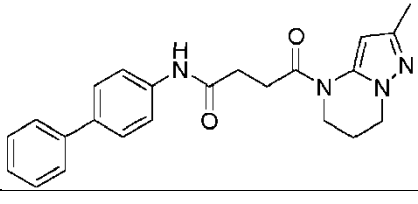
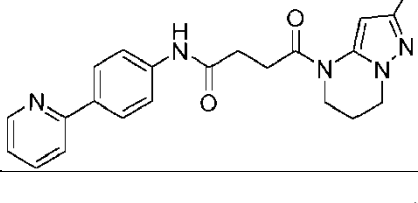
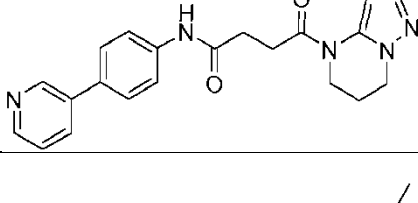
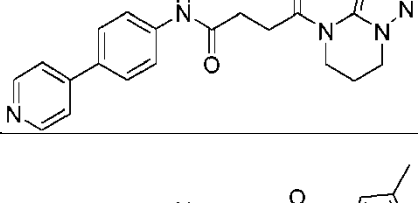
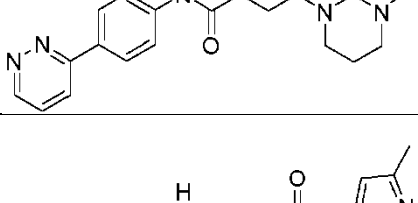
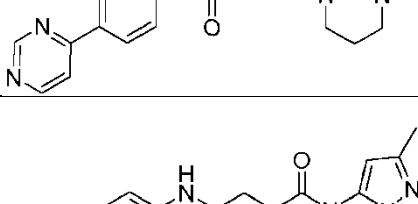
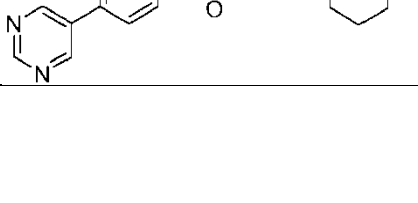
- 5 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros y estereoisómeros de los mismos, en los que:

10  $R_1$  representa H; alquilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $NH_2$ , -NH-alquilo  $C_{1-3}$  y -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>); -C(O)O-alquilo; haloalquilo, haloalcoxi o -alquilarilo, cada  $R_2$  representa independientemente H, alquilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $NH_2$ , -NH-alquilo  $C_{1-3}$  y -N(alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>); -alquilarilo; carbociclilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$  y halo); heterociclilo sustituido opcionalmente (en el que entre los sustituyentes opcionales se incluyen uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , -C(O)O-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$  y -C(O)NH-alquilo  $C_{1-6}$ ; -NH-alquilo; -N(alquilo)<sub>2</sub>; amino, hidroxilo, alcoxi o halo,

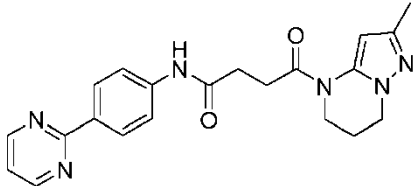
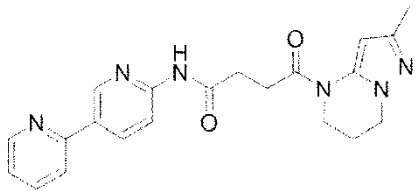
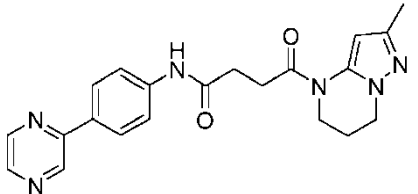
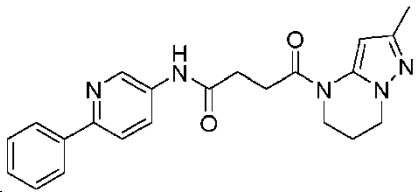
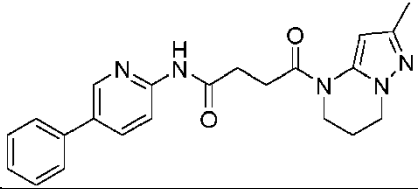
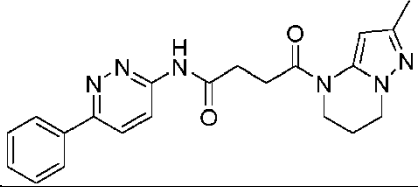
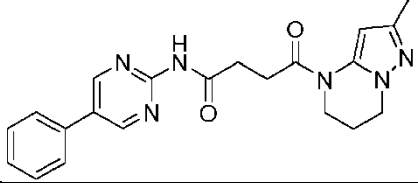
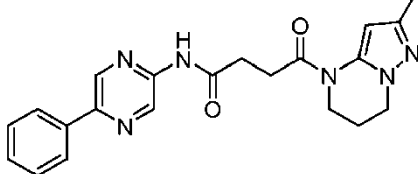
15  $n$  representa 0, 1 o 2,  
 $R_3$  representa H o alquilo,  
 $R_4$  representa H o alquilo,  
 $R_5$  representa H o alquilo,  
 W y X representan, cada uno independientemente, C=O, C=S o  $CH_2$ ,  
 Y representa arilo o heteroarilo monocíclico de 6 elementos y  
 Z representa arilo o heteroarilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_1$  representa H, metilo, etilo, -C(O)OMe,  $CF_3$  o OMe.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que cada  $R_2$  representa independientemente H o alquilo.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que W y X representan cada uno C=O.
- 35 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y representa heteroarilo monocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos anulares, incluyendo uno o dos átomos de nitrógeno.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y representa fenilo.
- 40 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y no está sustituido.
8. Compuesto según la reivindicación 1, que es uno de los compuestos siguientes:

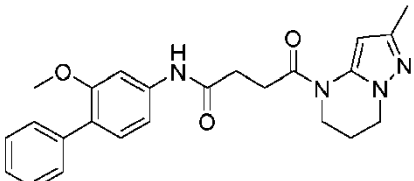
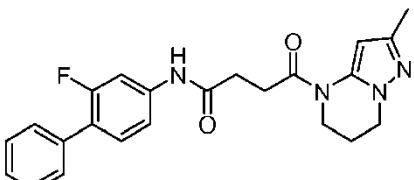
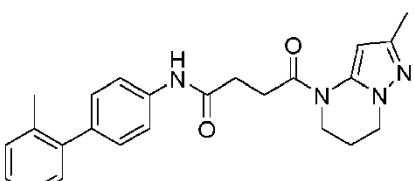
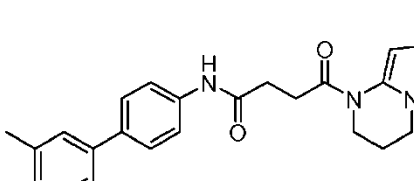
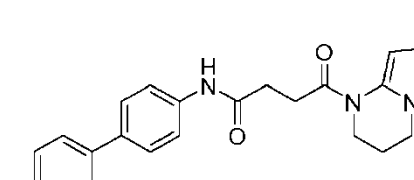
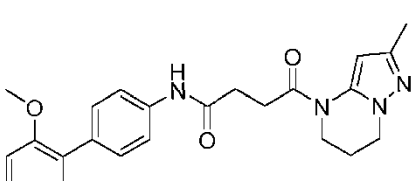
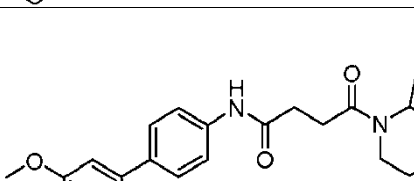
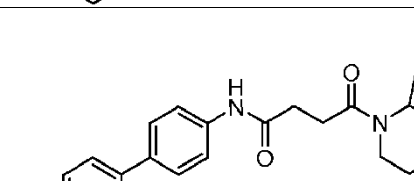
ID de comp.	Estructura	Nombre de IUPAC
14		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanamida
24		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)-4-oxobutanamida
25		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-(oxazol-5-il)fenil)-4-oxobutanamida
26		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)butanamida
27		N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
28		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-4-oxobutanamida
29		N-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

32		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)-4-oxobutanamida
33		N-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
34		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridín-2-il)fenil)butanamida
35		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridín-3-il)fenil)butanamida
36		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piridín-4-il)fenil)butanamida
37		4-(2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il)-4-oxo-N-[4-(piridazín-3-il)fenil]butanamida
38		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirimidín-4-il)fenil)butanamida
39		4-(2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il)-4-oxo-N-[4-(pirimidín-5-il)fenil]butanamida



40		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-[4-(pirimidín-2-il)fenil]butanamida
41		N-([2,3'-bipiridil]-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
42		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazín-2-il)fenil)butanamida
43		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridín-3-il)butanamida
44		Síntesis de 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-fenilpiridín-2-il)butanamida
45		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida
46		4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidín-4-il}-4-oxo-N-(5-fenilpirimidín-2-il)butanamida
47		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-fenilpirazín-2-il)butanamida

48		N-([2,3'-bipiridil]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
49		4-(2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)-4-oxo-N-[5-(piridin-3-il)piridin-2-il]butanamida
50		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)butanamida
51		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)butanamida
52		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)butanamida
53		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida
54		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida
55		N-(3'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

56		N-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
57		N-(2-fluorobifenil)-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
58		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida
59		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida
60		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxobutanamida
61		N-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
62		N-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
63		N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

64		N-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
65		N-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
66		N-(4'-fluorobifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
67		ácido 4'-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico
68		N,N-dimetil-4'-(4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
69		N-(2'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
70		N-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
71		N-(4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

72		N-(3'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
73		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(3'-morfolinobifenil-4-il)-4-oxobutanamida
74		N-(3'-acetamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
83		N-(6-(3-clorofenil)piridin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
84		N-(6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
85		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(m-tolil)piridin-3-il)butanamida
86		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-metil-6-fenilpiridin-3-il)-4-oxobutanamida
87		N-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

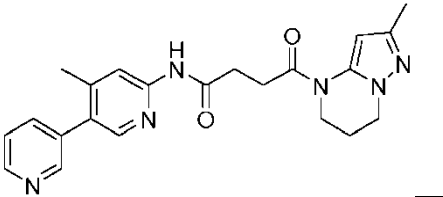
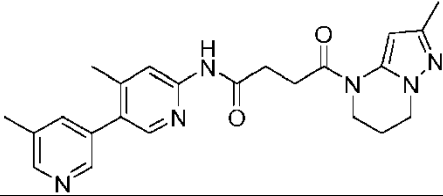
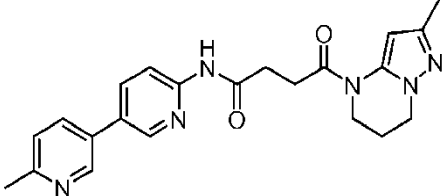
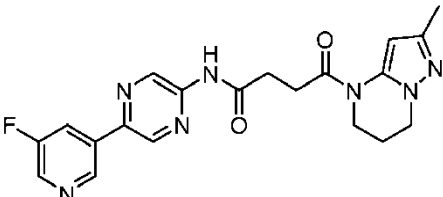
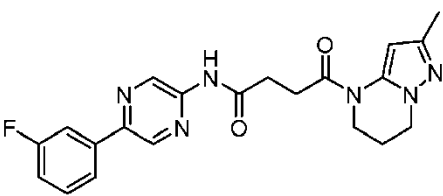
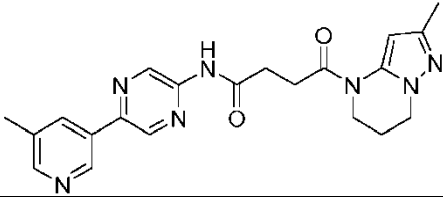
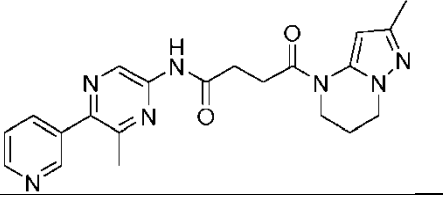
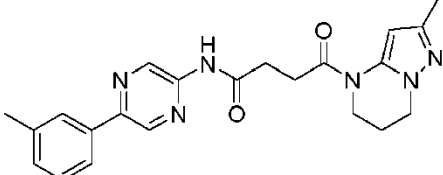
88		N-(6-(3-fluorofenil)piridazín-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
89		N-(5-(3-fluorofenil)piridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
90		N-(5-(4-fluorofenil)piridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
91		N-(3-metil-5-fenilpiridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
92		N-(4-metil-5-fenilpiridín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
93		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(m-tolil)piridín-2-il)butanamida
94		N-(5-fluoro-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
95		N-(4-fluoro-2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

96		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-4-oxobutanamida
97		N-(6-(3-clorofenil)piridazin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
98		N-(6-(3-fluorofenil)piridazin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
99		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(m-tolil)piridazin-3-il)butanamida
100		N-[6-(4-clorofenil)piridazin-3-il]-4-{2-metil-5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il}-4-oxobutanamida
101		N-(6-(4-fluorofenil)piridazin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
102		N-(6-(5-cloropiridin-3-il)piridazin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

103		N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
104		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-(5-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)-4-oxobutanamida
105		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridazin-3-il)butanamida
106		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-metil-6-(piridin-3-il)piridazin-3-il)-4-oxobutanamida
107		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-(6-metilpiridin-3-il)piridazin-3-il)-4-oxobutanamida
108		N-(5'-cloro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
109		N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
110		N-(5'-metil-2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida



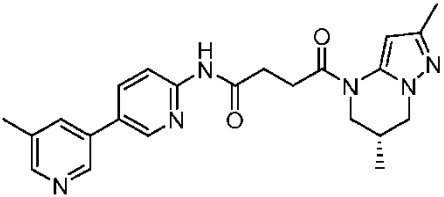
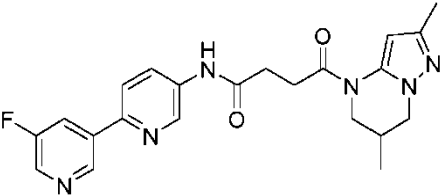
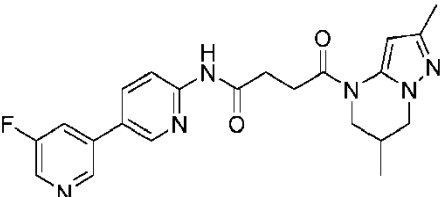
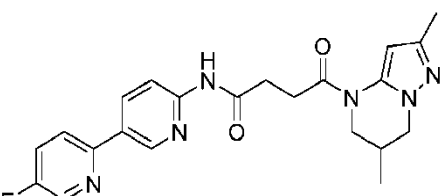
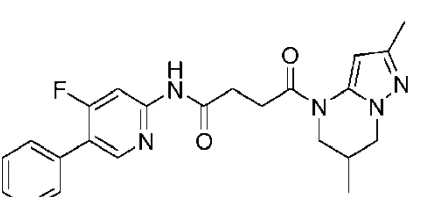
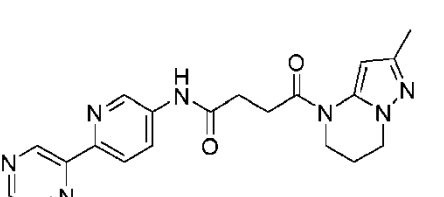
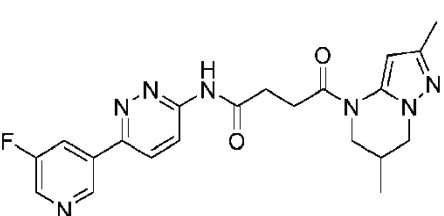
111		N-(3-fluoro-2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
112		N-(5'-amino-2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
113		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6'-metil-[2,3'-bipiridin]-5-il)-4-oxobutanamida
114		N-(5'-cloro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
115		N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
116		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-oxobutanamida
117		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)butanamida
118		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)butanamida

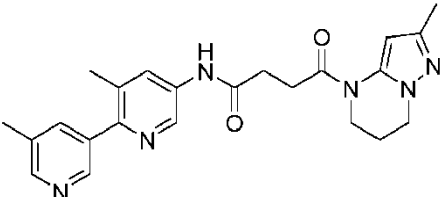
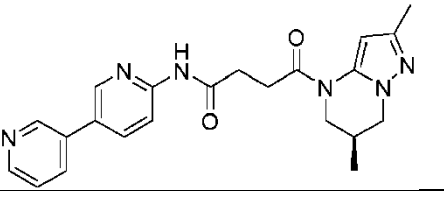
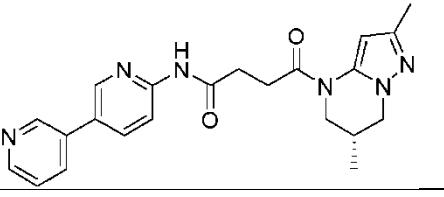
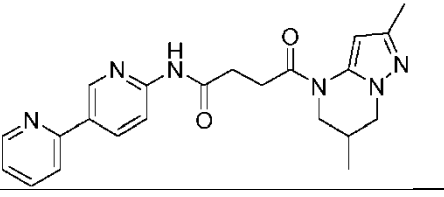
119		N-(4'-metil-3,3'-bipiridín-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
120		N-(4,5'-dimetil-3,3'-bipiridín-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
121		N-(6'-metil-3,3'-bipiridín-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
122		N-(5-(5-fluoropiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
123		N-(5-(3-fluorofenil)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
124		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(5-metilpiridín-3-il)pirazín-2-il)-4-oxobutanamida
125		N-(6-metil-5-(piridín-3-il)pirazín-2-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
126		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(m-tolil)pirazín-2-il)butanamida

127		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpiridin-3-il)pirazin-2-il)-4-oxobutanamida
128		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazin-2-il)pidazín-2-il)-4-oxobutanamida
129		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)butanamida
139		4-(2,6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida
140		N-(2,3'-bipiridin-5-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
141		4-(2,6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridin-3-il)pidazín-3-il)butanamida
142		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridin]-6-il)-4-oxobutanamida
143		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)-N-(6-metil-[2,3'-bipiridin]-6'-il)-4-oxobutanamida

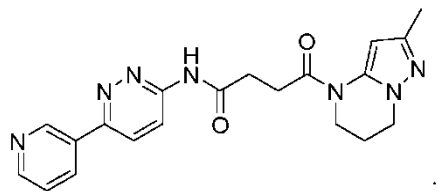
144		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida
145		N-([2,3'-bipiridín]-5-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
146		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-fenilpiridazín-3-il)butanamida
147		N-([3,3'-bipiridín]-6-il)-2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
148		N-(4-metil-2,3'-bipiridín-6-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
149		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(5-metilpirazín-2-il)piridín-2-il)-4-oxobutanamida
150		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida
151		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazín-2-il)piridín-2-il)-4-oxobutanamida

152		2-metil-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida
153		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(5-(pirimidín-5-il)piridín-2-il)butanamida
154		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(pirimidín-5-il)piridín-3-il)butanamida
155		N-(2-fluorobifenil]-4-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
156		N-(5-fluoro-6-fenilpiridín]-3-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
157		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-(6-metilpirazín-2-il)piridín-2-il)-4-oxobutanamida
158		N-(3-fluoro-5'-metil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
160		(S)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida

161		(R)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-metil-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida
162		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-fluoro-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-oxobutanamida
163		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida
164		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(5-fluoro-[2,3'-bipiridín]-6'-il)-4-oxobutanamida
165		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(4-fluoro-[3,3'-bipiridín]-6-il)-4-oxobutanamida
166		4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(pirazín-2-il)piridín-3-il)butanamida
167		4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-N-(6-(5-fluoropiridín-3-il)piridazín-3-il)-4-oxobutanamida

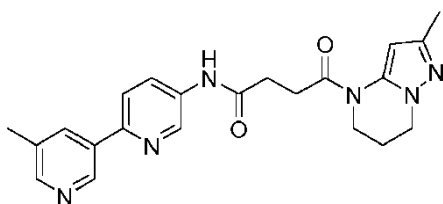
168		N-(3,5'-dimetil-[2,3'-bipiridín]-5-il)-4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
169		(S)-N-([3,3'-bipiridín]-6-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
170		(R)-N-([3,3'-bipiridín]-6-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida
171		N-(2,3'-bipiridín-6'-il)-4-(2,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxobutanamida

9. Compuesto según la reivindicación 1, que es 4-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidín-4(5H)-il)-4-oxo-N-(6-(piridín-3-il)piridazín-3-il)butanamida:



5

o



10. 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización como medicamento.
11. 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con uno o más adyuvantes, diluyentes o portadores terapéuticamente aceptables.
- 15 12. 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en la modulación de la ruta de WNT.
13. 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada a la actividad de la ruta de WNT.

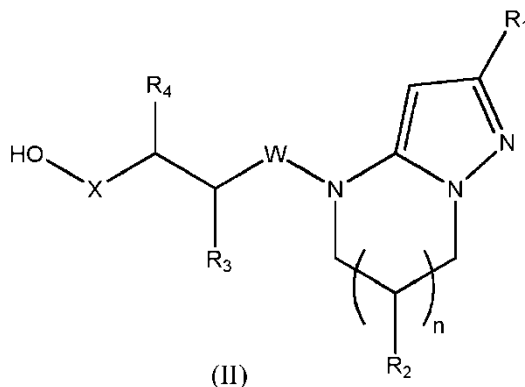
20

14. Compuesto para la utilización según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste en cáncer, tal como cáncer cervical, de colon, de mama, de vejiga, de cabeza y cuello, gástrico, de pulmón, ovárico, de próstata, de tiroides, pulmonar de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mesotelioma, melanoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células basales, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumor de Wilms o meduloblastoma, fibrosis, tal como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cutánea o fibrosis renal, retinopatía de células madre y diabética, artritis reumatoide, soriasis e infarto de miocardio.

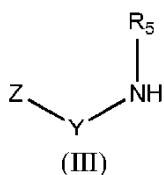
5

15. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que W y X representan, cada uno, C=O, en el que el procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)

10



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, n, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con un compuesto de fórmula (III)



15

o un derivado protegido del mismo, en el que R<sub>5</sub>, Y y Z son tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.



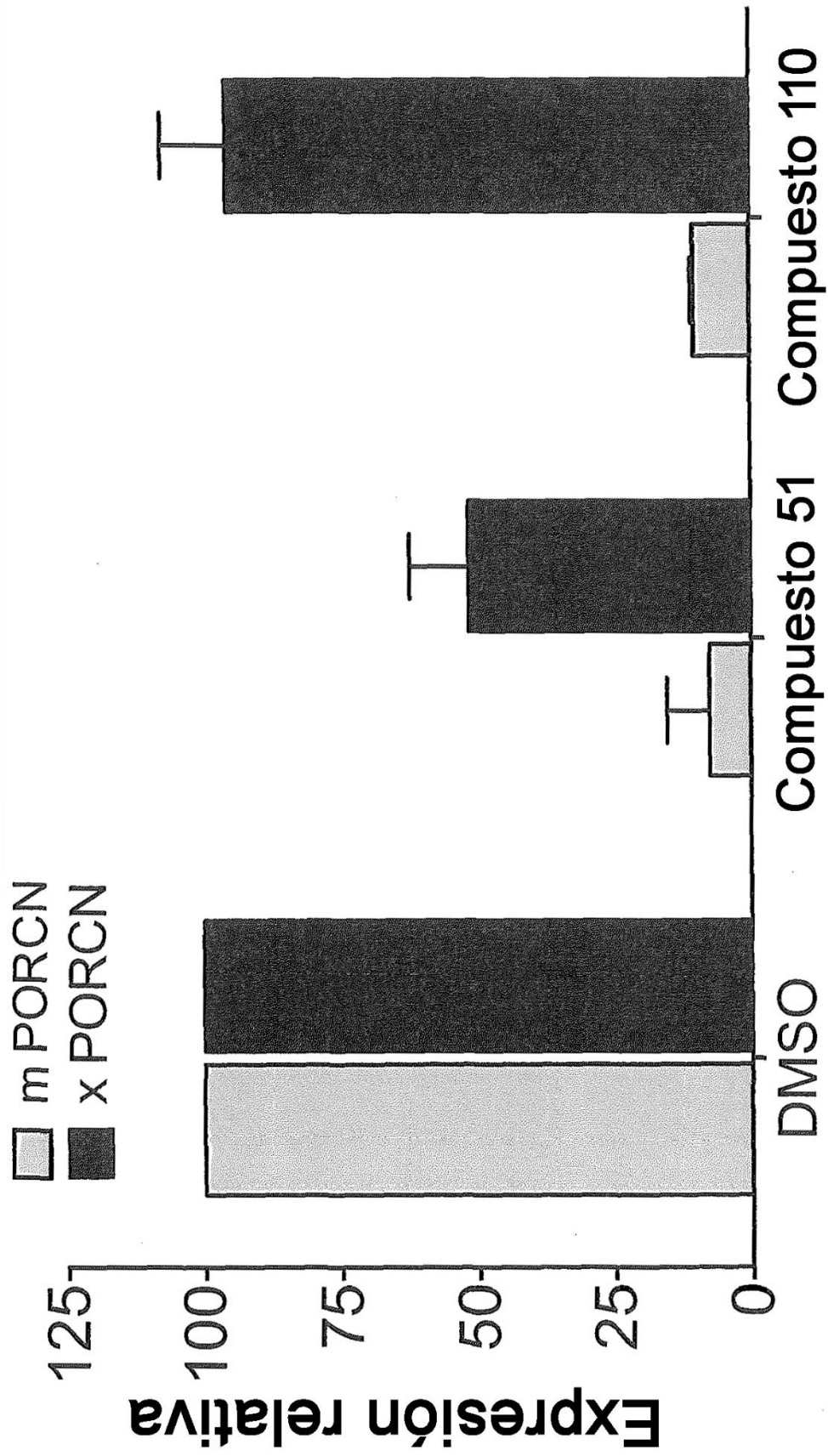


Figura 1

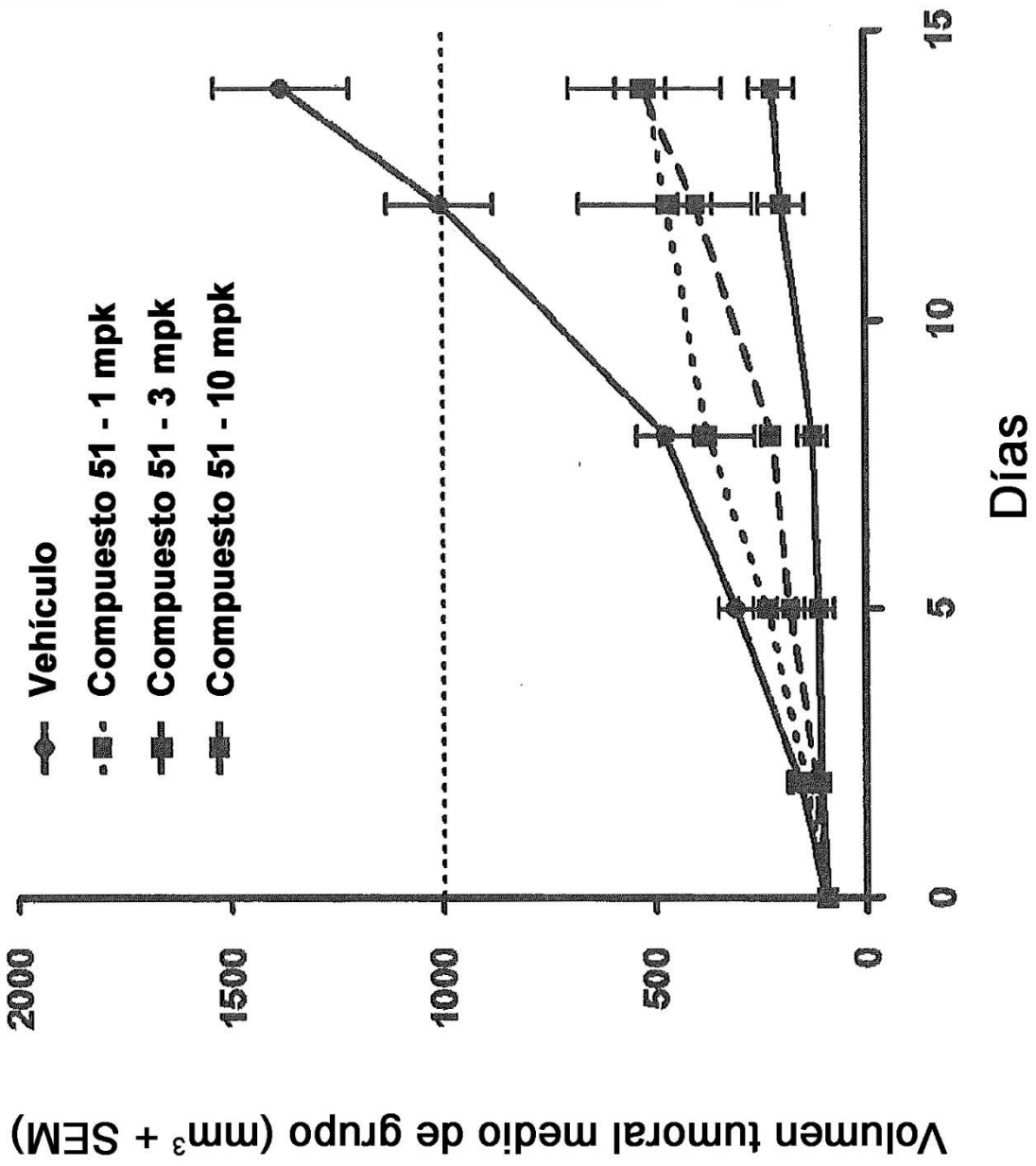


Figura 2

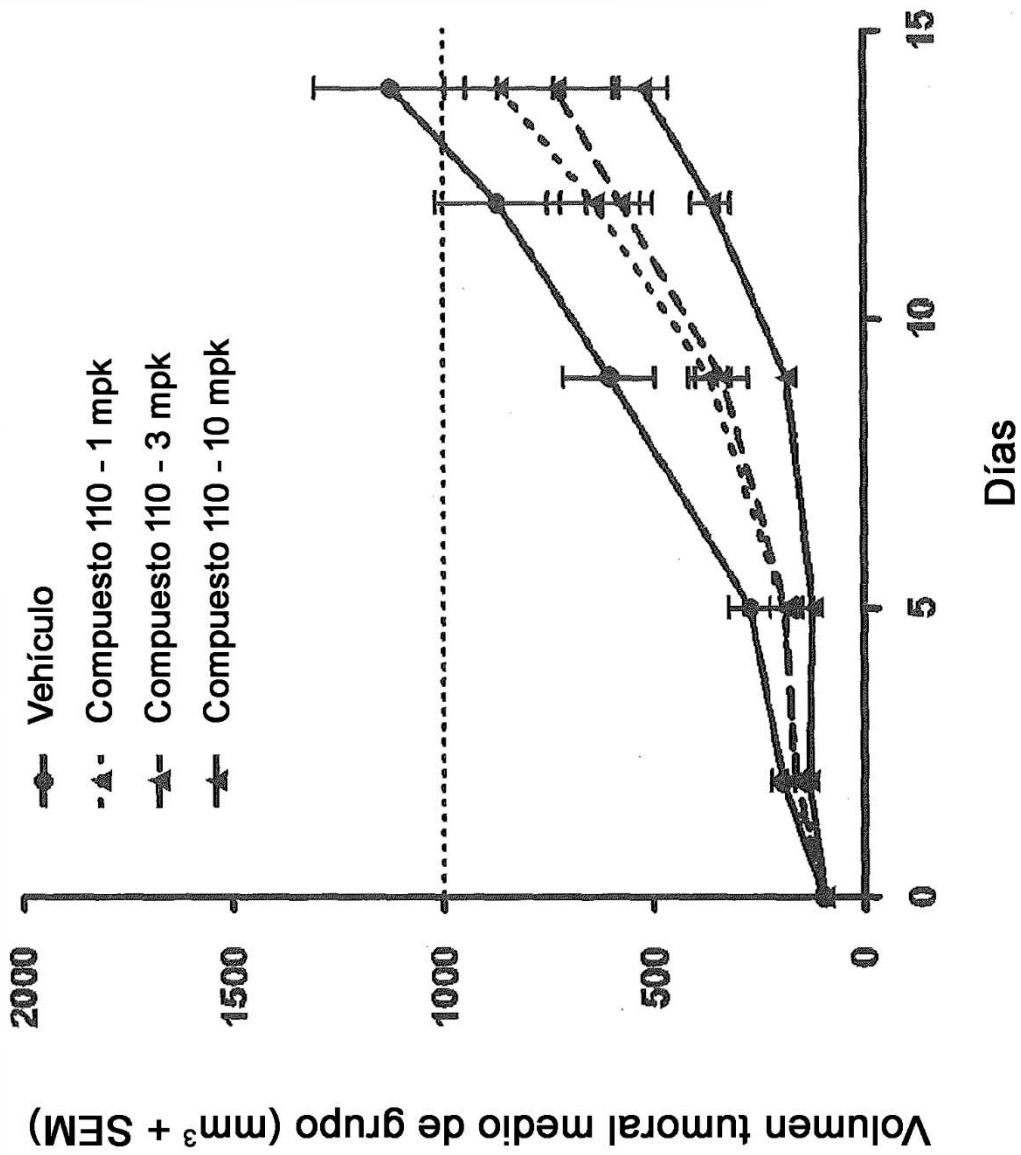


Figura 3

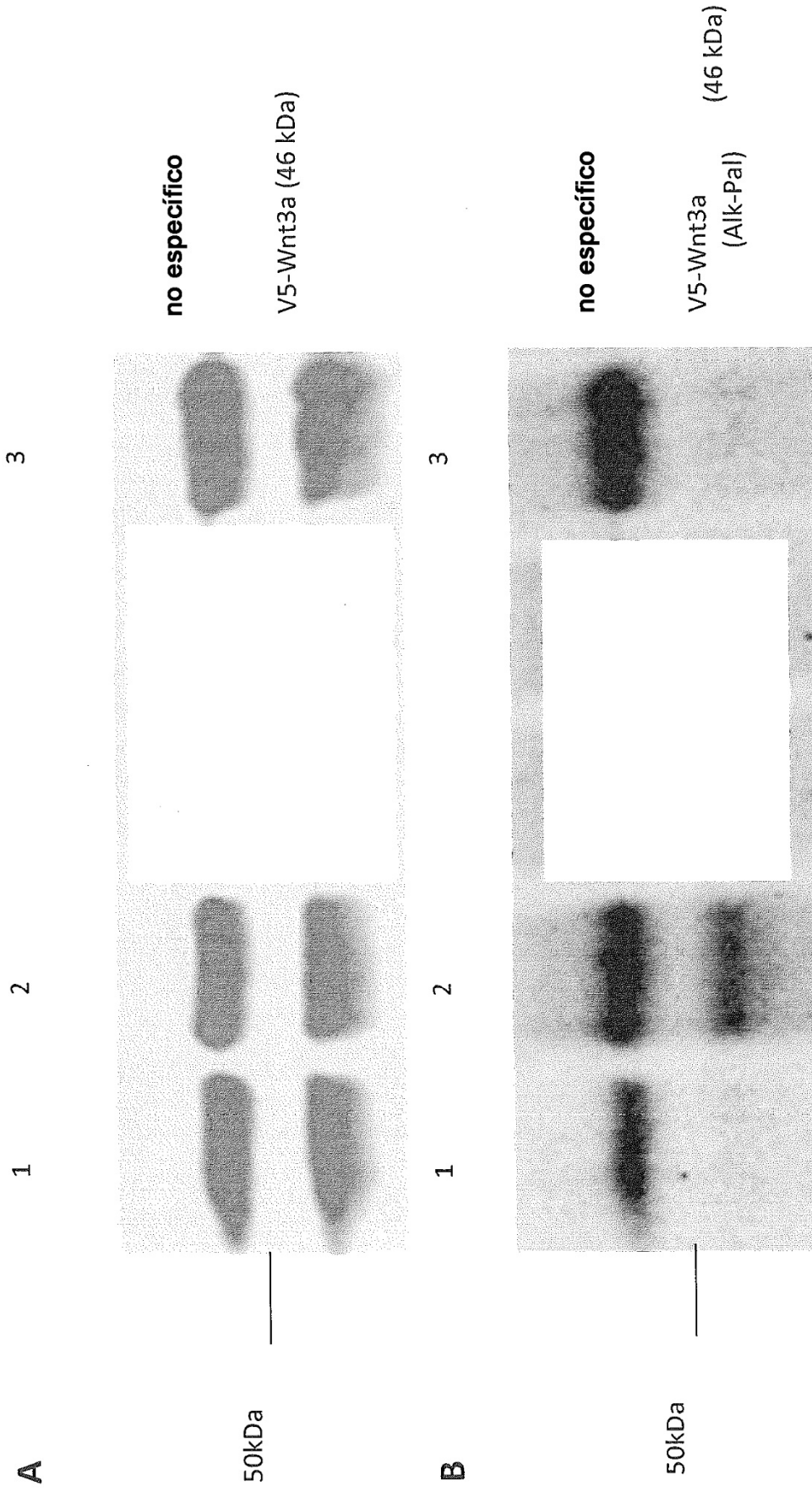


Figura 4



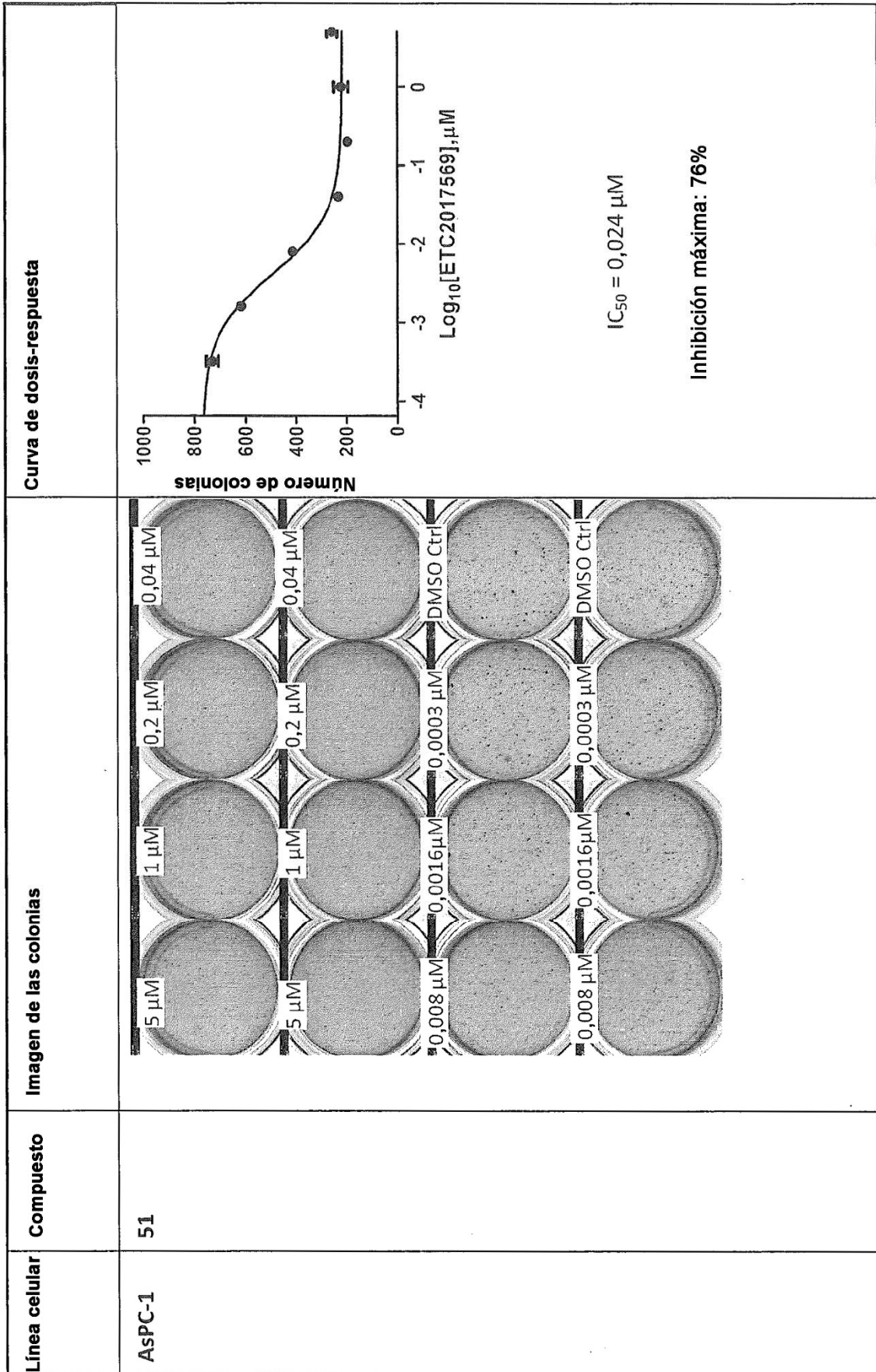


Figura 5

Línea celular	Compuesto	Imagen de las colonias	Curva de dosis-respuesta
HPAF-II	51		<p>Número de colonias</p> <p>Log10 [ETCZ017569], <math>\mu\text{M}</math></p> <p><math>\text{IC}_{50} = 0,010 \mu\text{M}</math></p> <p>Inhibición máxima: 97%</p>

Figura 6



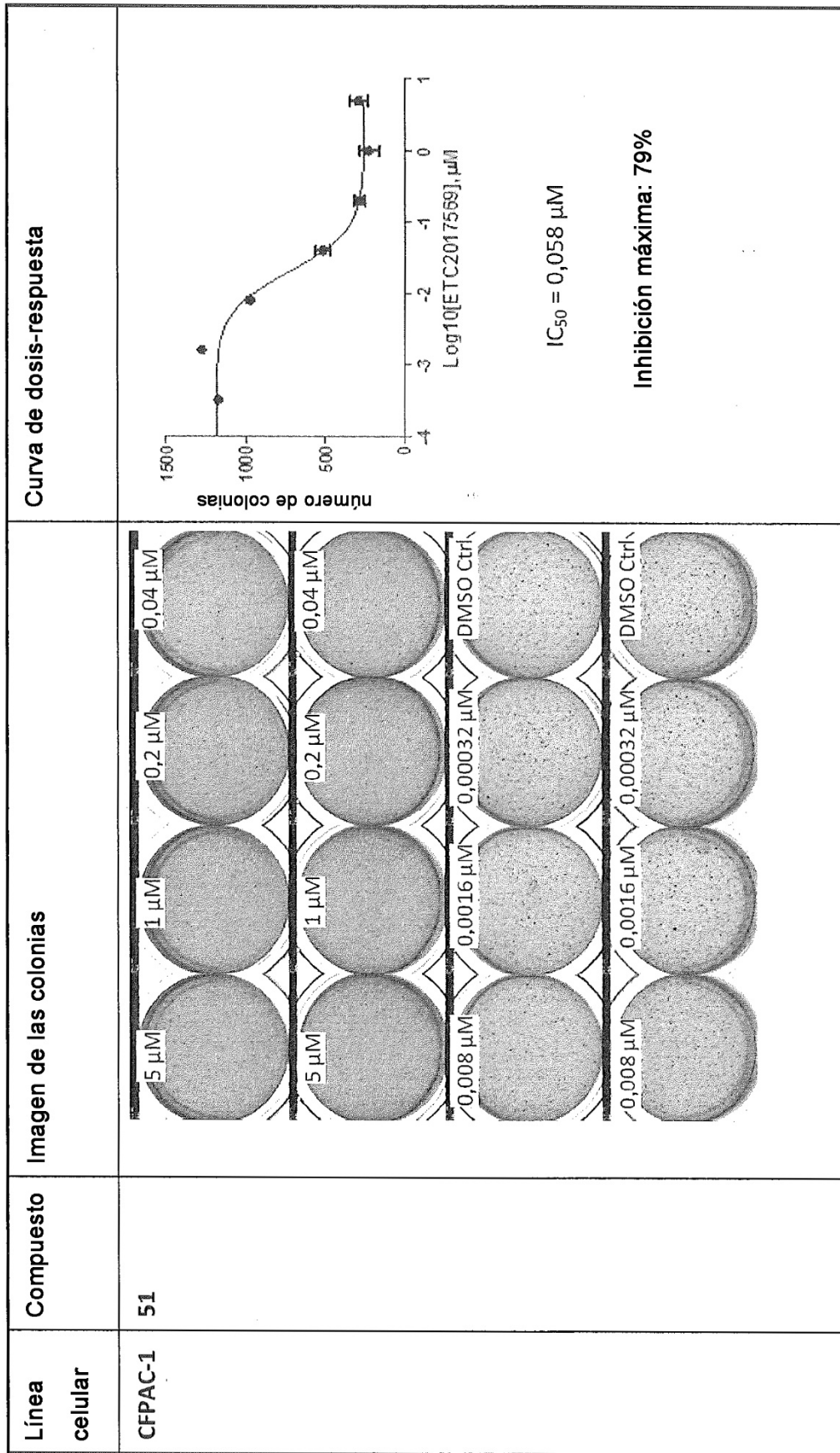


Figura 7