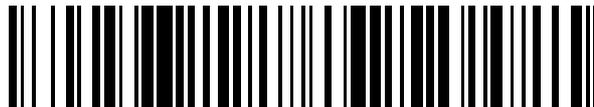


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 334**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2015 PCT/EP2015/078796**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16091791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2015 E 15804835 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3230288**

54 Título: **Derivados tricíclicos de pirazolo [1,5-A]pirimidina sustituidos con piperidina con actividad inhibidora en la replicación del Virus Sincitial Respiratorio (VSR)**

30 Prioridad:

08.12.2014 EP 14196789

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

03.05.2019

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, Co. Cork, IE**

72 Inventor/es:

**TAHRI, ABDELLAH;
VENDEVILLE, SANDRINE, MARIE, HELENE;
JONCKERS, TIM, HUGO, MARIA;
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD;
DEMIN, SAMUËL, DOMINIQUE y
HU, LILI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 711 334 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados tricíclicos de pirazolo [1,5-A]pirimidina sustituidos con piperidina con actividad inhibidora en la replicación del Virus Sincitial Respiratorio (VSR)

Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de pirazolo-pirimidina tricíclicos sustituidos que tienen actividad antiviral, en particular, que tienen una actividad inhibidora sobre la replicación del virus sincitial respiratorio (VSR). La invención se refiere además a la preparación de tales compuestos novedosos, a composiciones que comprenden estos compuestos y a los compuestos para ser utilizados en el tratamiento de una infección provocada por el virus sincitial respiratorio.

Antecedentes

El virus sincitial respiratorio o VSR humano es un virus de ARN grande, miembro de la familia Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae junto con el virus VSR bovino. El VSR humano es el responsable de una gama de enfermedades de las vías respiratorias en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de enfermedades de las vías respiratorias inferiores durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de los bebés entran en contacto con el VSR en su primer año de vida, y casi todos ellos en sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede provocar daño en los pulmones que persiste durante años y puede contribuir al desarrollo de una enfermedad pulmonar crónica en etapas posteriores de la vida (sibilancia crónica, asma). Los niños mayores y los adultos suelen padecer un resfriado común (fuerte) tras la infección por VSR. En la tercera edad, vuelve a aumentar la susceptibilidad y se ha relacionado el VSR con una serie de brotes de neumonía en personas de edad avanzada que provocan una mortalidad significativa.

La infección con un virus de un subgrupo determinado no protege contra una infección posterior con un VSR aislado del mismo subgrupo en la siguiente sesión invernal. Por lo tanto, la reinfección con VSR es habitual, a pesar de la existencia de tan sólo dos subtipos, A y B.

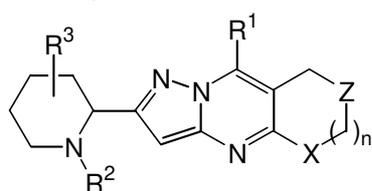
En la actualidad, sólo se han aprobado tres fármacos para su uso contra la infección por VSR. El primero es ribavirina, un análogo nucleosídico que proporciona un tratamiento en forma de aerosol para infecciones por VSR graves en niños hospitalizados. La vía de administración por aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el costo y la elevada variabilidad de su eficacia limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam[®] (IG-VSR) y Synagis[®] (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a usarse de manera preventiva. Ambos son muy costosos y requieren administración parenteral.

Hasta la fecha, otros intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el VSR han fracasado. Las vacunas inactivadas fracasaron en proteger frente a la enfermedad y, de hecho, en algunos casos potenciaron la enfermedad durante la subsiguiente infección. Se han probado vacunas vivas atenuadas y han tenido un éxito limitado. Obviamente, se necesita un fármaco atóxico, eficaz y fácil de administrar contra la replicación de VSR. Se preferiría especialmente el suministro de fármacos contra la replicación de VSR que pudieran administrarse por vía oral.

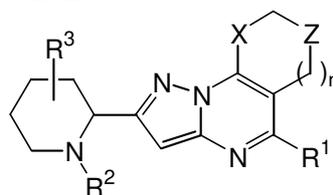
Los compuestos que exhiben actividad contra el VSR se divulgan en los documentos WO-2011/163518, WO-2013/096681 y WO-2013/158776.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a) y de fórmula (I-b), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde



(I-a)



(I-b)

n es un número entero 0, 1 o 2;

X es CH₂, O, CH₂O o NR⁴, en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo;

Z es CH₂, O o NR⁴, en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo;

y al menos uno de X o Z es CH₂;

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo¹;

heterociclilo¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino; en donde cada uno de los heterociclilo¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, trifluorometilo, alquil C₁₋₄oxicarbonilo, amino, alquil C₁₋₄aminocarbonilo o alquil C₁₋₄sulfonilo;

R² es fenil-(CO)-, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄oxi o alquil C₁₋₄sulfonilamino;

o R² es un heterociclo bicíclico seleccionado de cinolino, quinazolino o quinoxalino, en donde dicho heterociclo bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄oxi y alquil C₁₋₄sulfonilamino; y

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o halo;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;

- alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados que tienen 1 a 4 átomos de carbono, saturados, de cadena lineal y ramificada tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; y

- (CO) o (C=O) representa carbonilo.

La expresión "compuestos de la invención", tal como se utiliza en esta memoria, pretende incluir los compuestos de fórmula (I-a) y de fórmula (I-b), a los que se alude a ambos como compuestos de fórmula (I), y a las sales y solvatos de los mismos.

Tal como se utiliza en esta memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados sólo como líneas continuas y no como líneas continuas en cuña o en cuña discontinua, o indicados de otra manera como con una configuración particular (p. ej., R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada uno de los posibles estereoisómeros, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Se pretende que las expresiones "compuesto de fórmula (I)" e "intermedios de síntesis de fórmula (I)", anteriormente y a continuación en la presente, incluyan sus estereoisómeros y sus formas tautoméricas.

Los términos y expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" antes en esta memoria o en lo que sigue en esta memoria se utilizan de manera indistinta.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración cis o trans; por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos.

Se especifica la configuración absoluta según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Se especifica la configuración en un átomo asimétrico con R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar con (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que hagan rotar la luz polarizada en un plano. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que hagan rotar luz polarizada en un plano.

5 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y de la manera más preferida menos de un 1% de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, como *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

10 Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, en la medida en que puedan existir, aunque no se indique explícitamente en la fórmula (I) anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

15 Se entiende que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

20 Con el fin de evitar dudas, los compuestos de fórmula (I) pueden contener los átomos indicados en cualquiera de sus formas isotópicas naturales o no naturales. A este respecto, las realizaciones de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que (a) el compuesto de fórmula (I) no está enriquecido ni marcado isotópicamente con respecto a ningún átomo del compuesto; y (b) el compuesto de fórmula (I) está enriquecido o marcado isotópicamente con respecto a uno o más átomos del compuesto. Compuestos de fórmula (I) que están isotópicamente enriquecidos o marcados (con respecto a uno o más átomos del compuesto) con uno o más isótopos estables incluyen, por ejemplo, compuesto de fórmula (I) que están isotópicamente enriquecidos o marcados con uno o más átomos tales como deuterio, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁴N, ¹⁵O o similares.

25 Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tal como se han mencionado anteriormente en la presente comprendan las formas de sales de adición de ácido atóxicas y terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma de base con un ácido adecuado de este tipo. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (*es decir*, etanodioico), malónico, succínico (*es decir*, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

35 En cambio, dichas formas de sales se pueden convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. En la presente, el término "solvato" se utiliza para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el agua o etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando dicho disolvente es el agua.

45 Los compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

a) n es 0; o

50 b) n es 1; o

c) n es 2; o

d) R^1 es hidrógeno; o

55 e) R^1 es hidroxilo, alquilo C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino o heterociclilo¹; o

f) R^1 es o di(alquilo C_{1-4})amino; o

60 g) R^1 es heterociclilo¹; o

h) R^2 es fenil-(CO)-, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sulfonilamino; o

i) R^2 es un heterociclo bicíclico quinazolinilo, en donde dicho heterociclo bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} oxi y alquil C_{1-4} sulfonil-amino; o

5 j) R^3 es hidrógeno; o

k) X es CH_2 y Z es CH_2 ; o

l) X es CH_2 y Z es O; o

10

m) X es CH_2O y Z es CH_2 ; o

n) X es NR^4 , en donde R^4 es alquilo C_{1-4} y Z es CH_2 ; o

15

o) heterociclilo¹ es pirrolidinilo; o

p) heterociclilo¹ es morfolinilo.

20 En una primera realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a) o de fórmula (I-b), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde

n es un número entero 0, 1 o 2;

X es CH_2 , O, CH_2O o NR^4 , en donde R^4 es alquilo C_{1-4} ;

25

Z es CH_2 , O o NR^4 , en donde R^4 es alquilo C_{1-4} ;

y al menos uno de X o Z es CH_2 ;

30

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , amino, mono- o di-(alquil C_{1-4})amino o heterociclilo¹;

heterociclilo¹ es pirrolidinilo o morfolinilo;

35 R^2 es fenil-(CO)-, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquil C_{1-4} sulfonilamino;

o R^2 es un heterociclo bicíclico seleccionado de cinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo, en donde dicho heterociclo bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} oxi y alquil C_{1-4} sulfonilamino; y

40

R^3 es hidrógeno;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

45 Un primer grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R^1 es hidrógeno.

Un segundo grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R^1 es hidroxilo, alquilo C_{1-4} , amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o heterociclilo¹.

50 Un tercer grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-b), en donde R^1 es hidrógeno.

Un 4^o grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-b), en donde R^1 es hidroxilo, alquilo C_{1-4} , amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o heterociclilo¹.

55 Un 5^o grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R^1 es heterociclilo¹; n es 0; y X es CH_2 y Z es CH_2 .

Un 6^o grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R^1 es heterociclilo¹; n es 1; y X es CH_2 y Z es CH_2 .

60

Un 7^o grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R^1 es heterociclilo¹; n es 2; y X es CH_2 y Z es CH_2 .

65 Un 8^o grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-b), en donde R^1 es heterociclilo¹; n es 0; y X es CH_2 y Z es CH_2 .

Un 9º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-b), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 1; y X es CH₂ y Z es CH₂.

5 Un 10º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-b), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 2; y X es CH₂ y Z es CH₂.

Un 11º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 0; y X es CH₂ y Z es O.

10 Un 12º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 1; y X es CH₂ y Z es O.

15 Un 13^{er} grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 0; y X es CH₂O y Z es CH₂.

Un 14º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R¹ es di(alquilo C₁₋₄)amino; n es 1; y X es NR⁴, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ y Z es CH₂.

20 Un 15º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-a), en donde R¹ es alquilo C₁₋₄; n es 1; y X es CH₂ y Z es CH₂.

Un 16º grupo de compuestos son los compuestos de fórmula (I-b), en donde R¹ es alquilo C₁₋₄; n es 1; y X es CH₂ y Z es CH₂.

25 Compuesto de fórmula (I-a) y (I-b), o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción comentados en esta memoria más adelante, utilizando métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en la presente se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos habituales conocidos en la técnica tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar. Los métodos preferidos incluyen, sin carácter limitante, los que se describen a continuación.

30 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores tradicionales muy conocidos por el experto.

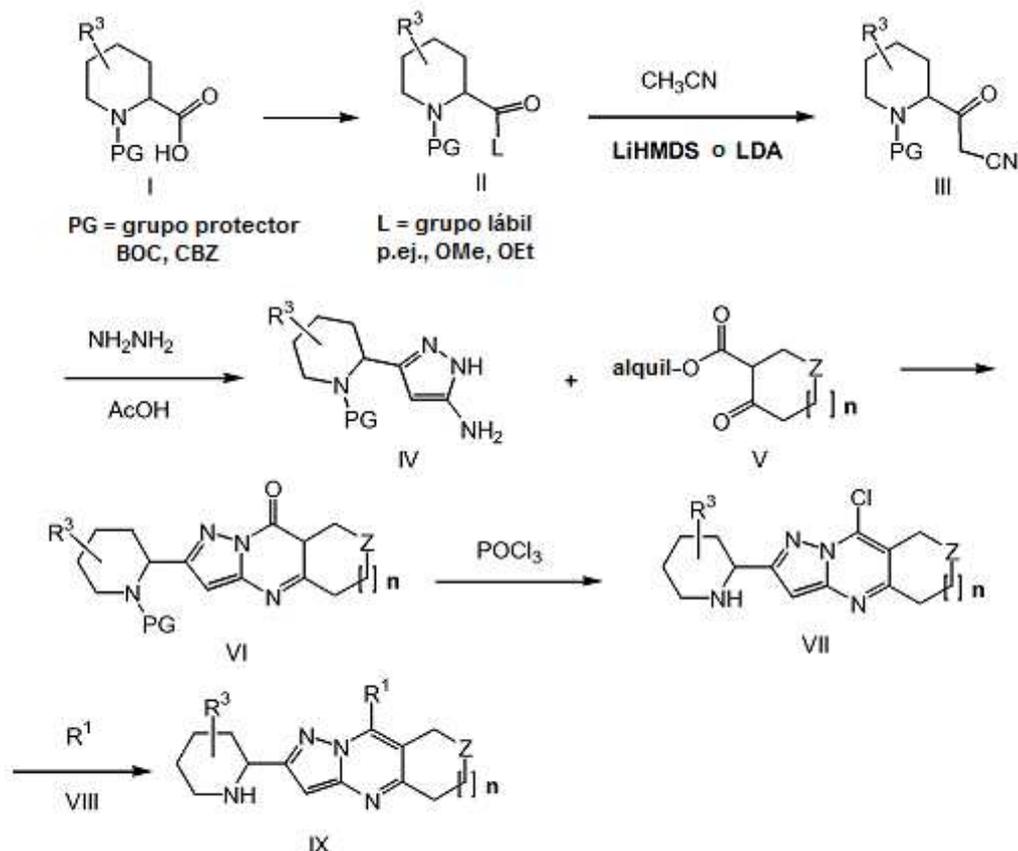
35 A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consigue mediante procedimientos estándar, los cuales son conocidos por los químicos expertos.

40 Los esquemas generales 1-4 describen los métodos que se utilizaron para preparar los compuestos de la invención. Los métodos generales descritos en esos esquemas también se pueden utilizar para preparar compuestos adicionales de la invención.

45 El material de partida **I** es una piperidina protegida (PG) que porta un grupo carboxilo en el átomo de carbono adyacente al nitrógeno anular que tiene preferentemente la estereoquímica (S). Esta piperidina también puede estar sustituida con diferentes grupos. Los grupos protectores del nitrógeno anular de la piperidina son preferentemente BOC o CBZ y se pueden introducir o eliminar durante la síntesis utilizando los métodos descritos en: Green y Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3.^a Edición. En el esquema 1, el grupo de ácido carboxílico del aminoheterociclo cíclico N-protegido **I** se activa en primer lugar con un grupo saliente. Los grupos salientes típicos son ésteres de alquilo (por ejemplo, éster de metilo o etilo) y estos se generan mediante el tratamiento del ácido carboxílico con el alcohol adecuado en condiciones ácidas no acuosas o poco acuosas o mediante el tratamiento con yoduro de metilo en presencia de una base como carbonato de cesio o una similar. Como alternativa, el ácido se puede activar en forma de la amida de Weinreb utilizando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, EDCI/HOBT, HATU, DCC, etc. Una vez que el ácido está activado en forma de éster o amida de Weinreb **II**, se realiza la adición de un anión de acetonitrilo. El anión generado a partir del acetonitrilo y una base fuerte, por ejemplo, hexametildisilazida de litio o sodio (LiHMDS) o bases de alquil-litio, p. ej., n-BuLi, cuando se hace reaccionar con el éster o la amida de Weinreb genera la cianocetona **III**. La reacción de la cianocetona con una sal de acetato de hidrazina genera a continuación el aminopirazol intermedio **IV**. Este es un compuesto intermedio clave en la formación de los heterociclos tricíclicos **VI** con diferentes cadenas laterales a través de diferentes reacciones de condensación. La condensación de amino-pirazol **IV** con un ceto-éster cíclico **V** genera el análogo tricíclico **VI**. El tratamiento de **VI** con POCl₃ puro a temperatura elevada (en algunos casos bases orgánicas tales como diisopropiletilamina o trietilamina puede mejorar la reacción) proporciona entonces el cloruro **VII**. Bajo las condiciones de POCl₃, grupos protectores lábiles de carácter ácido, p. ej., BOC, se separan típicamente, pero si esto es parcial, se puede utilizar el tratamiento adicional con un ácido, p. ej., HCl 4N en dioxano para separar el

material protegido con BOC restante. Si se utilizan otros grupos protectores, entonces se pueden utilizar los procedimientos descritos en Green y Wutts, *Protecting groups in Organic Synthesis* 3^a Edición para eliminar el grupo protector. El desplazamiento del cloruro adyacente al nitrógeno cabeza de puente en **VII** se puede llevar a cabo con nucleófilos **VIII**, normalmente a la temperatura ambiente para obtener **IX**. Un nucleófilo **VIII** típico sería una amina que se puede hacer reaccionar en ausencia o presencia de una base tal como trietilamina (esquema 1).

5



Esquema 1

10 Compuestos **XI** se pueden sintetizar de acuerdo con realizaciones descritas en esta memoria a partir de un compuesto que tiene un grupo amino **IX**, y un compuesto de haluro heterocíclico **X**. La reacción se puede realizar en presencia de una base y un catalizador de metal de transición de los Grupos 8-10. Un ejemplo de una reacción entre un compuesto de tipo haluro heterocíclico y una amina para generar un compuesto de tipo amina N-heterocíclica se puede representar en el esquema 2. En síntesis, un compuesto de haluro heterocíclico **X** se hace reaccionar con un compuesto de amina **IX** en presencia de una base y un complejo de metal de transición (M) de los Grupos 8-10, incluyendo un ligando quelante (LL) para formar un compuesto de N-aril-amina. En ciertas realizaciones, el metal de transición de los Grupos 8-10 comprende al menos uno de: paladio, platino y níquel. En algunas realizaciones, el metal de transición de los Grupos 8-10 es paladio. Alternativamente, esta condensación se puede realizar en un disolvente prótico tal como alcoholes o similares, preferiblemente metoxietanol en presencia de una base orgánica tal como di-isopropil-etil-amina.

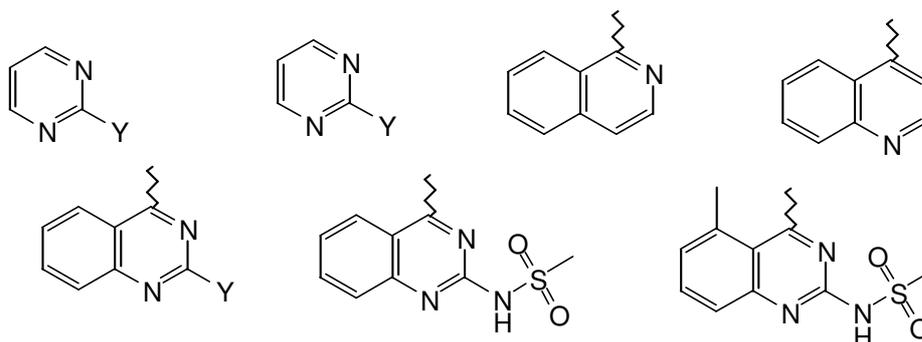
20

El compuesto heterocíclico utilizado en el procedimiento de la presente invención puede ser cualquier compuesto heterocíclico de fórmula **X** :

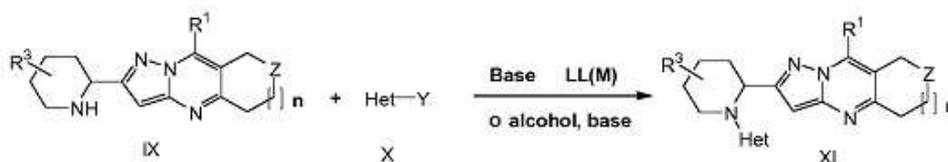
25

Het—Y **fórmula X**

Grupos heterocíclicos preferidos, opcionalmente sustituidos, tal como se definen para los compuestos de fórmula (I), en el compuesto de fórmula **X** son los siguientes:



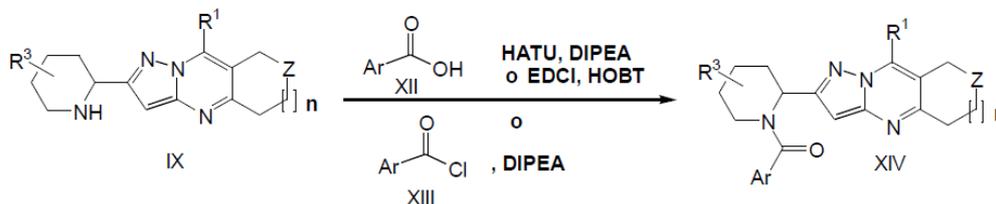
5 En la fórmula **X**, Y puede ser cualquier átomo de haluro (F, Cl, Br, I) o un grupo lábil con contenido en azufre (p. ej., triflato, sulfonato, tosilato y similares) conocido en la técnica. Los cloruros son especialmente preferidos en el procedimiento de la presente invención (esquema 2).



Esquema 2

10 El NH desprotegido en el anillo de cicloaminoalquilo en **IX** se acila para proporcionar **XIV** utilizando procesos convencionales de acoplamiento con péptidos de ácidos **XII** utilizando HATU/di-isopropil-etil-amina o la generación del cloruro de ácido **XIII** utilizando cloruro de tionilo u oxalilo y después la adición al compuesto **IX** en presencia de una base tal como di-isopropil-etil-amina (esquema 3).

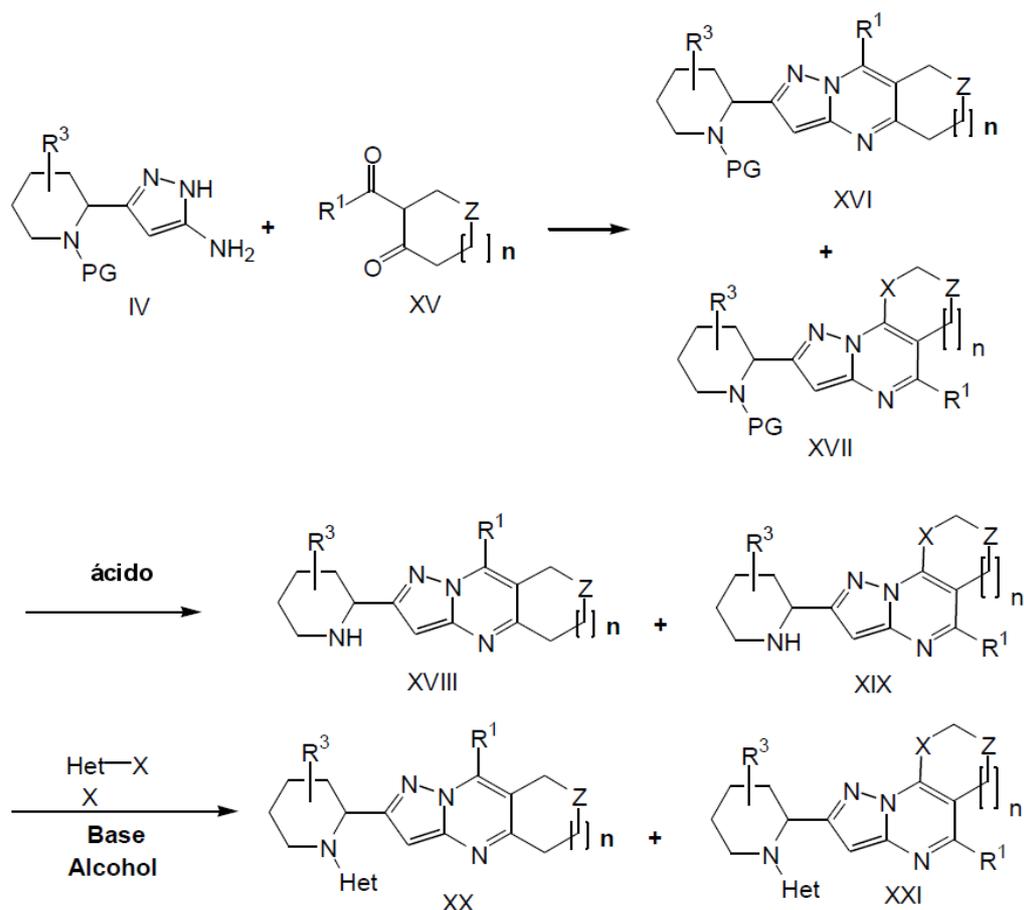
15



Esquema 3

20 Una condensación alternativa del aminopirazol **IV** utilizando cetonas de beta-acetilo cíclicas **XV** (p. ej., 2-acetilciclohexanona) en presencia de ácido (ácido acético) a temperatura elevada conduce a la mezcla de compuestos intermedios **XVI** y **XVII**. La separación del grupo protector en esta mezcla, si ésta es de grupos protectores lábiles de carácter ácido, p. ej., BOC se separan típicamente con TFA o con ácidos inorgánicos, p. ej., Hcl 4N en dioxano se puede utilizar para separar el materia protegido con BOC. Si se utilizan otros grupos protectores, entonces se pueden utilizar los procedimientos descritos en Green y Wutts, Protecting groups in Organic Synthesis 3^a Edición para separar el grupo protector. Las aminas libres **XVIII** y **XIX** se alquilan mediante una diversidad de heterociclos tal como se describe en el esquema 2 para producir los compuestos finales **XX** y **XXI** (esquema 4).

25



Esquema 4

- 5 Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) se pueden preparar adicionalmente convirtiendo los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) uno en otro de acuerdo con las reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

10 Los materiales de partida y algunos de los compuestos intermedios son compuestos conocidos y están comercializados o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción tradicionales conocidos de manera general en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b), tal como se preparan en los procedimientos descritos antes en esta memoria, se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros racémicas que se pueden separar una de otra siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Estos compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) que se obtienen en forma racémica, se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcalis. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

25 Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) muestran propiedades antivíricas. Las infecciones virales que pueden tratarse utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones provocadas por orto- y paramixovirus y, en particular, por el virus sincitial respiratorio (VSR) humano y bovino. Además, varios compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas de VSR. Además, muchos de los compuestos de esta invención presentan un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, incluida una semivida, ABC y valores máximos aceptables, y no presentan fenómenos desfavorables tales como una retención en el tejido y una velocidad de inicio insuficientes.

30

La actividad antiviral *in vitro* contra VSR de los compuestos de la presente se estudió tal como se describe en la parte experimental de la descripción y también puede demostrarse en un ensayo de reducción del rendimiento vírico. La actividad antiviral *in vivo* contra VSR de los compuestos de la presente puede demostrarse en un modelo de prueba utilizando ratas algodoneras tal como se describe en Wyde et al. en Antiviral Research, 38, págs. 31 - 42 (1998).

Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-a) y (I-b).

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, donde el portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Se desea que estas composiciones farmacéuticas estén en una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferentemente, para la administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo al preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones de inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros componentes para mejorar la solubilidad del principio activo. Las disoluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, utilizando un portador farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. También se pueden preparar suspensiones inyectables utilizando portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender de manera opcional un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, de manera opcional combinados con proporciones minoritarias de aditivos adecuados que no provoquen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar con el fin de facilitar la administración del principio activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, una unción dorsal puntual o una pomada. Sales de adición de los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b), debido a su solubilidad en agua incrementada frente a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas de la invención en una forma farmacéutica unitaria debido a la uniformidad de la dosificación y a su facilidad de administración. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Son ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias los comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de estos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto formas deglutibles como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por medios tradicionales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), materiales de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de papa, glicolato sódico de almidón y similares), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y similares. Tales comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Los preparados líquidos para la administración oral pueden presentarse en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para su mezcla con agua y/u otro portador líquido adecuado antes de su uso. Tales preparados líquidos se pueden preparar utilizando métodos tradicionales, de manera opcional con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), portadores no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes enmascarantes y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Edulcorantes farmacéuticamente aceptables, útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención, comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, alitamo, un edulcorante da dihidrochalcona, monellina, esteviósido sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica y, opcionalmente, al menos un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalta, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Convenientemente, los edulcorantes intensos se utilizan en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede estar comprendida entre aproximadamente un 0.04% y un 0.1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante espesante se puede utilizar de forma eficaz en concentraciones más altas comprendidas entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 35%, preferentemente entre aproximadamente un 10% y un 15% (peso/volumen).

Los saborizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes con sabor amargo en las formulaciones de dosis baja son preferentemente saborizantes con sabor a fruta tales como sabor a cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos saborizantes puede proporcionar resultados muy buenos. En las formulaciones de dosis alta pueden necesitarse saborizantes farmacéuticamente aceptables más potentes tales como caramelo, chocolate, menta fresca, fantasía y similares. Cada saborizante puede estar presente en la composición final con una concentración comprendida entre aproximadamente un 0.05% y un 1% (peso/volumen). De manera conveniente, se utilizan combinaciones de dichos saborizantes potentes. Preferentemente, se utiliza un saborizante que no experimenta ningún cambio ni pérdida de sabor y/o color en las condiciones de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) se pueden formular para la administración por vía parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intra-muscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonzantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar presente en forma de polvo que ha de ser mezclado con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos de fórmula (I-a) y (I-b) también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

En general se contempla que una cantidad diaria eficaz como antiviral será de 0.01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I-a) y (I-b) utilizado, de la afección particular que esté siendo tratada, de la gravedad de la afección que esté siendo tratada, de la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además de ello, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en la presente son solamente orientativos.

También, la combinación de otro agente antivírico y un compuesto de fórmula (I-a) y (I-b) se puede utilizar como una medicina. Por lo tanto, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I-a) y (I-b), y (b) otro compuesto antivírico, en forma de un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en un tratamiento antivírico. Los diferentes fármacos se pueden combinar en un preparado individual junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con interferón beta o factor alfa de necrosis tumoral con el fin de tratar o prevenir infecciones por VSR.

A continuación en la presente, se ilustrará la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Parte experimental

Abreviaturas

--	--

ES 2 711 334 T3

(M+H) ⁺	ion molecular protonado
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
a	ancho
CH ₃ Cl	cloroformo
CH ₃ CN	acetonitrilo
CH ₃ OH	metanol
CH ₃ ONa	metanolato de sodio
d	doblete
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DIPE	éter diisopropílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Et	etilo
eq.	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
HOAc	ácido acético
LiHMDS	Bis(trimetilsili)amida de litio
m/z:	relación de la masa con respecto a la carga
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
MHz	megahercios
min	minuto(s)
N ₂	nitrógeno
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
RMN	resonancia magnética nuclear (espectroscopía)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Ph	fenilo
c	cuartete
TA	temperatura ambiente
s	singulete
sat	saturado
t	triplete
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético

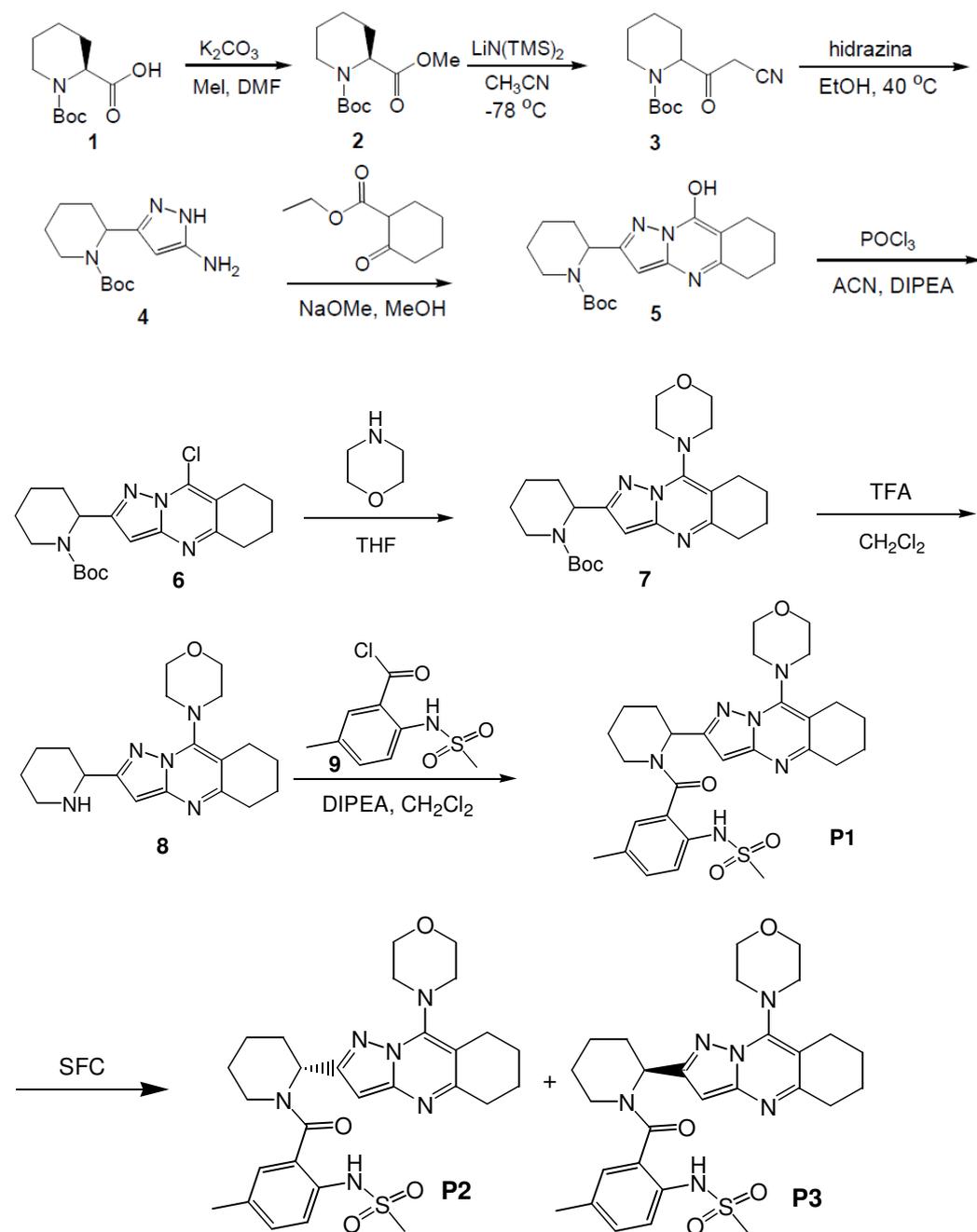
THF	tetrahidrofurano
-----	------------------

RMN

5 Para un cierto número de compuestos, los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 que funciona a 400 MHz o en un Bruker DPX-360 que funciona a 360 MHz utilizando cloroformo-*d* (cloroformo deuterado, CDCl_3) o $\text{DMSO-}d_6$ (DMSO deuterado, dimetil- d_6 sulfóxido) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se indican como partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) que se utilizó como patrón interno.

A. Síntesis química de compuestos intermedios y compuestos de fórmula (i-a) o (i-b)

10

N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida P1

20 Figura 1

Etapa 1 : Síntesis de 2-metil-piperidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc.-butilo 2

5 Carbonato de potasio (108.50 g, 785.09 mmol) se añadió a una disolución de ácido (S)-1-(terc.-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico **1** (90 g, 392.55 mmol) en DMF (900 ml). Se añadió yodometano (83.58 g, 588.82 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto intermedio **2** (90 g, rendimiento: 85 %).

10 $m/z = 244$ (M+H)⁺.

Etapa 2 : Síntesis de 2-(2-cianoacetil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 3

15 A una disolución de CH₃CN (1.30 ml, 24.66 mmol) en THF seco (40 ml), se añadió gota a gota LiHMDS (22.61 ml, 22.61 mmol) a -78 °C. La solución se agitó durante 20 min a -78 °C. Se añadió una solución de **2** (5 g, 22.55 mmol) en THF seco (10 mL) gota a gota a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió una solución de HOAc (5 mL, 76.67 mmol) en THF (50 mL) a la mezcla. La solución se calentó hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermedio **3** crudo (4 g, rendimiento: 69%).

20 $m/z = 253$ (M+H)⁺.

Etapa 3 : 2-(5-amino-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 4

25 Se añadieron hidrazina hidratada (100 mL) y etanol (500 mL) al intermedio **3** (80 g, 317.70 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto intermedio **4** (80 g, rendimiento: 76%).

30 $m/z = 267$ (M+H)⁺.

35 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 14 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 2.67 - 2.85 (m, 1 H) 3.76 - 3.91 (m, 1 H) 4.30 - 4.93 (m, 2 H) 4.95 - 5.22 (m, 2 H) 10.86 - 11.42 (m, 1 H).

Etapa 4: 2-(9-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 5

40 Amino-pirazolo-pirimidina-boc-piperidina **4** (3 g, 11.26 mmol) se disolvió en EtOH (225 mL). Después se añadieron 2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (3.2 mL, 22.56 mmol) y AcOH (6.45 mL, 112.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 3 horas. El precipitado blanco resultante se filtró. El filtrado se evaporó y se trituró en DIPE (60 mL) para dar un polvo blanco que se reúne con el precipitado blanco para dar **5** puro (3.82 g, 100% puro, rendimiento de 91%).

45 LCMS (M + 1) = 373.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.48 (m, 11 H) 1.55 (s a, 2 H) 1.64 - 1.80 (m, 5 H) 2.31 (d, J=13.64 Hz, 1 H) 2.40 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=5.28 Hz, 2 H) 2.77 (s a, 1 H) 3.91 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 5.31 (s a, 1 H) 5.69 (s, 1 H).

Etapa 5: 2-(9-cloro-5, 6, 7, 8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 6

55 Oxo-pirazolo-pirimidina-boc-piperidina **5** (800 mg, 2.15 mmol) se disolvió en ACN seco (15 mL) bajo una atmósfera inerte. Después se añadieron DIPEA (1.85 mL, 10.74 mmol) y POCl₃ (0.6 mL, 6.4 mmol). La mezcla se agitó a 70°C. Después de 6 horas, los componentes volátiles se co-evaporaron con tolueno. El producto bruto se disolvió en una cantidad mínima de ACN y se vertió con cuidado en agua helada (aproximadamente 250 mL). El precipitado resultante se filtró.

60 El sólido se disolvió en DCM, se evaporó *in vacuo* y se trituró con Et₂O para dar un sólido pardo pegajoso **6** (3.1 g, 90 % puro, rendimiento de 80 %).

LCMS: (M + 1) = 391.

Etapa 6: 2-[9-(Morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 7

65

Cloro-pirazolo-pirimidina-boc-piperidina **6** (6.5 g, 16.62 mmol) se disolvió en THF seco (90 mL). Se añadió morfolina (7.32 mL, 83.14 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un polvo pardo pálido **7** (5.5 g, 93 % puro, rendimiento de 80 %).

LCMS: (M + 1) = 442.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s a., 2 H) 1.40 (s a., 9 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 5 H) 2.29 (d, J=12.98 Hz, 1 H) 2.71 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 4 H) 3.72 - 3.79 (m, 4 H) 3.90 (d, J=12.54 Hz, 1 H) 5.40 (s a., 1 H) 6.11 (s, 1 H).

Etapa 7: 9-(morfolin-4-il)-2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolina **8**

Morfolino-pirazolo-pirimidina-boc-piperidina **7** (4 g, 9.06 mmol) se disolvió en DCM (100 mL). Se añadió TFA (3.9 mL, 50.95 mmol, 5.6 eq.) bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida a 40°C. Después, el producto bruto se disolvió en agua y se basificó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, se extrajo con DCM y se lavó con agua.

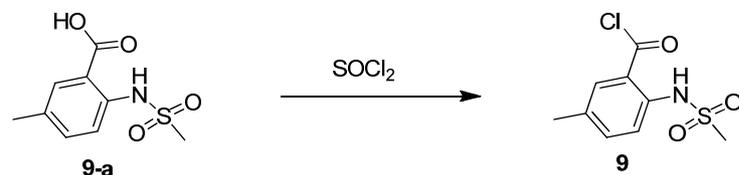
La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto intermedio **8** en forma de un sólido amarillo pálido (2.6 g, 100% puro, rendimiento de 84 %).

LCMS: (M + 1) = 342.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 - 1.54 (m, 2 H) 1.60 (dd, J=12.87, 9.79 Hz, 2 H) 1.70 - 1.77 (m, 2 H) 1.78 - 1.85 (m, 3 H) 1.95 - 2.01 (m, 1 H) 2.73 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.75 - 2.79 (m, 1 H) 2.81 (t, J=6.38 Hz, 2 H) 3.10 (d, J=11.66 Hz, 1 H) 3.47 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 3.77 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 3.88 - 3.94 (m, 1 H) 6.31 (s, 1 H).

Etapa 8: N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P1**

a) Síntesis de cloruro de 5-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]benzoílo **9**



A una disolución de ácido metil-sulfona-metil-amida-benzoico **9-a** (500 mg, 2.2 mmol) en DCM (5 mL) bajo una atmósfera inerte se añadió cloruro de tionilo (0.8 mL, 11 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se co-evaporó en vacío con tolueno dos veces. El compuesto intermedio **9** bruto (500 mg, rendimiento de 92 %) se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Morfolino-pirazolo-pirimidina-piperidina **8** (345 mg, 1 mmol) se disolvió en DCM (4 mL). Después se añadieron trietilamina (0.280 mL, 2 mmol) y una disolución de cloruro de 5-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]benzoílo **9** (500 mg, 2 mmol, 2 eq.) en DCM (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

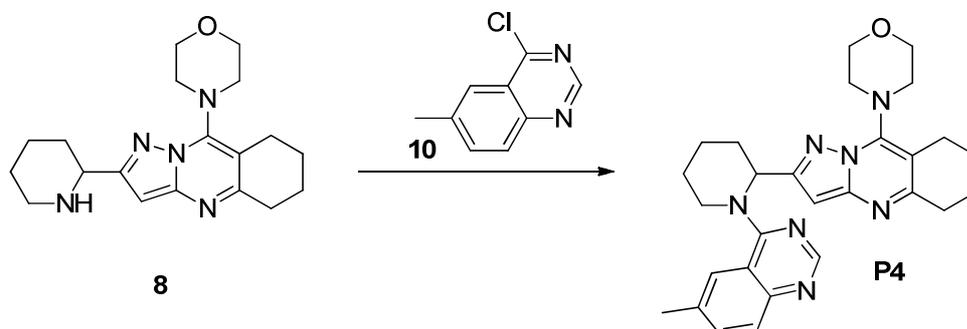
Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto **P1** en forma de un polvo blanco (35 mg, 97 % puro, rendimiento de 6 %).

LCMS (M + 1) = 553.

¹H RMN (380 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 - 1.71 (m, 4 H) 1.78 (s, 4 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.30 - 2.38 (m, 1 H) 2.77 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 2.84 (t, J=6.60 Hz, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.13 - 3.24 (m, 1 H) 3.51 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 3.80 (t, J=4.20 Hz, 4 H) 3.92 (s a., 1 H) 5.63 (s a., 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.14 Hz, 1 H).

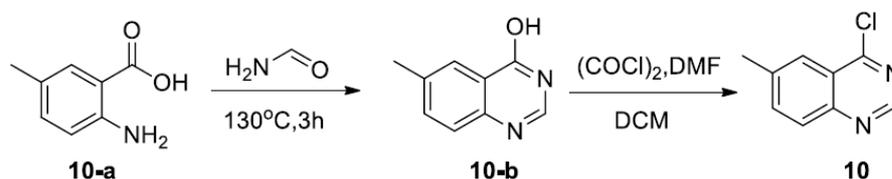
Otra tanda de este compuesto (333 mg) se purificó mediante SFC para dar dos enantiómeros (R)-N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P2** y (S)-N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P3**

Síntesis de 4-(2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo [5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P4



5

Síntesis de 6-metilquinazolin-4-ol 10-b



10

Etapa 1: Ácido 2-amino-5-metilbenzoico **10-a** (5 g, 33.08 mmol) se añadió a formamida (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó varias veces con etanol para dar el compuesto intermedio **10-b** (4.5 g, 76 %).

15 $m/z = 161$ (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de 4-cloro-6-metilquinazolina 10

20 El compuesto intermedio **10-b** (2.1 g, 13.11 mmol) se disolvió en CHCl₃ (30 ml). Se añadieron cloruro de oxalilo (1.97 g, 23.26 mmol) y DMF (0.1 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto intermedio **10** (1.5 g, 58 %).

$m/z = 179$ (M+H)⁺.

25 **Etapa 3: Síntesis de 4-(2-(1-(6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo [5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P4**

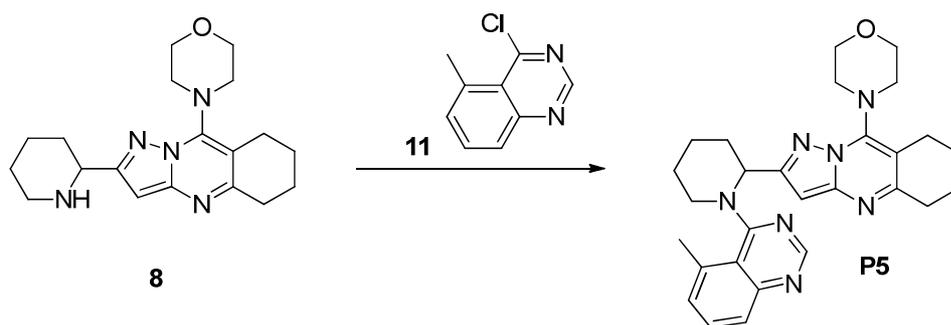
30 El compuesto intermedio **8** (100 mg, 0.30 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (3 mL). Después se añadieron 4-cloro-6-metilquinazolina **10** (78.47 mg, 0.44 mmol, 1.5 eq.) y DIPEA (0.150 mL, 0.88 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto **P4** (21 mg, 100 % puro, rendimiento de 15 %).

LCMS (M+1) = 484.

35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 - 1.85 (m, 8 H) 2.00 - 2.14 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.46 (s a., 1 H) 2.71 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.39 - 3.46 (m, 5 H) 3.66 (t, J=4.18 Hz, 4 H) 4.20 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.92 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.63 (dd, J=8.58, 1.54 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H).

40 **Síntesis de 4-(2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P5**

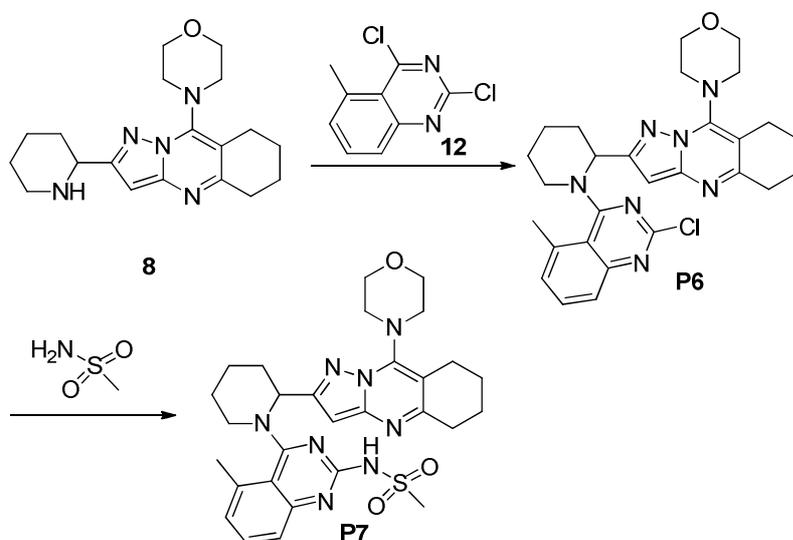


El compuesto intermedio **8** (200 mg, 0.59 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (6 mL). Después se añadieron 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (165 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq.) y DIPEA (0.30 mL, 1.75 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 día, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto **P5** (101 mg, 100 % puro, rendimiento de 36 %) en forma de un polvo blanco.

LCMS (M+1) = 484.

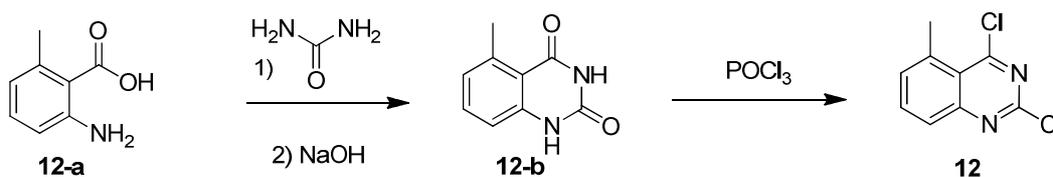
^1H RMN (420 K, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.67 - 1.96 (m, 8 H) 2.23 - 2.36 (m, 2 H) 2.74 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 (t, $J=6.60$ Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 3.34 - 3.40 (m, 4 H) 3.56 (d, $J=12.32$ Hz, 2 H) 3.73 (t, $J=4.62$ Hz, 4 H) 5.63 (s a., 1 H) 6.05 (s a., 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H).

Síntesis de N-(5-metil-4-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida P7



Etapas 1: Síntesis de 4-(2-(1-(2-cloro-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P6

Síntesis del compuesto intermedio 2,4-dicloro-5-metilquinazolina **12**



Síntesis de 5-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona **12-b**

Ácido 2-amino-6-metilbenzoico **12-a** (10 g, 66.15 mmol) y urea (39.73 g, 661.54 mmol) se calentaron a 160°C y se agitaron durante 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 100°C y se añadieron 40 ml de H₂O. La suspensión obtenida se dejó agitar durante 10 min y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0.2 M (100 mL). La disolución se calentó a 100°C durante 5 min, provocando que se formara un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la disolución se neutralizó a pH=7 con HCl concentrado y el sólido blanco se separó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua, se trituró con acetato de etilo caliente (100 mL) y se enfrió a temperatura ambiente. El filtrado se recogió y se secó en vacío para proporcionar el compuesto intermedio **12-b** (6.4 g, rendimiento: 49%).

$m/z = 177$ (M+H)⁺.

Síntesis de 2,4-dicloro-5-metilquinazolina **12**

Una mezcla del compuesto intermedio **12-b** (1 g, 5.68 mmol), dietilanilina (2.267 ml, 14.19 mmol) en POCl₃ (5 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió cuidadosamente hielo machacado. La mezcla se neutralizó a pH = 7 con NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2x15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró en vacío para proporcionar el compuesto intermedio **12** (950 mg, rendimiento: 68%).

$m/z = 214$ (M+H)⁺.

Etapa 1: Síntesis de 4-(2-(1-(2-cloro-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina **P6**

El compuesto intermedio **8** (300 mg, 0.88 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (6 mL). Después se añadieron 2,4-dicloro-5-metilquinazolina (281 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq.) y DIPEA (0.45 mL, 2.63 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas y luego se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó dos veces con una disolución saturada de carbonato de sodio. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto **P6** (110 mg, 100 % puro, rendimiento de 24 %).

LCMS (M + 1) = 518.

¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 (s a., 1 H) 1.67 - 1.95 (m, 7 H) 2.19 - 2.31 (m, 1 H) 2.33 - 2.42 (m, 1 H) 2.74 (s a., 4 H) 2.80 - 2.84 (m, 4 H) 3.38 (s a., 4 H) 3.60 (t, *J*=11.40 Hz, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 4 H) 5.69 (s a., 1 H) 6.14 (s a., 1 H) 7.35 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.61 - 7.70 (m, 1 H).

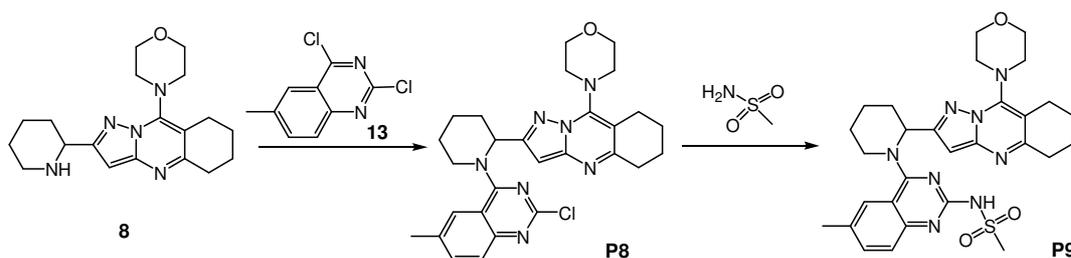
Etapa 2: Síntesis de N-(5-metil-4-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida **P7**

Compuesto **P6** (150 mg, 0.18 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) en un tubo sellado. Después se añadieron metanosulfonamida (34.7 mg, 0.37 mmol, 2 eq.), Cs₂CO₃ (149 mg, 0.47 mmol, 2.5 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (32 mg, 0.057 mmol, 0.3 eq.) y acetato de paladio (12.3 mg, 0.057 mmol, 0.3 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C en el microondas durante 10 minutos. Luego se filtró sobre decalite y se aclaró con DCM. La disolución se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa, dando el compuesto **P7** (30 mg, 100 % puro, rendimiento de 29 %).

LCMS (M + 1) = 577.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.92 (m, 8 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 2.35 - 2.42 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.74 (t, *J*=6.60 Hz, 2 H) 2.80 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.32 - 3.46 (m, 4 H) 3.56 (m, *J*=12.40, 12.40 Hz, 1 H) 3.73 (t, *J*=4.67 Hz, 4 H) 3.82 (d, *J*=14.72 Hz, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 7.07 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8.21 Hz, 1 H) 7.48 (t, *J*=7.79 Hz, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

Síntesis de N-(6-metil-4-(2-(9-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida **P9**



Etapa 1: Síntesis de 4-(2-(1-(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina **P8**

5 El compuesto intermedio **8** (100 mg, 0.29 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (3 mL). Después se añadieron 2,4-dicloro-6-metilquinazolina **13** (93.6 mg, 0.44 mmol, 1.56 eq.) y DIPEA (0.150 mL, 0.88 mmol, 3.1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 noche, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida.

10 El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se recrystalizó en una mezcla de DIPE y ACN para dar un precipitado blanco que se filtró para dar compuesto **P8** (60 mg, 100 % puro, rendimiento de 41 %).

LCMS(M + 1) : 518.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 6 H) 1.77 - 1.85 (m, 2 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.43 - 2.47 (m, 1 H) 2.71 (s, 2 H) 2.79 - 2.85 (m, 2 H) 3.37 - 3.48 (m, 5 H) 3.61 - 3.67 (m, 4 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H) 5.99 - 6.03 (m, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.66 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H).

20 **Etapa 2: Síntesis de **P9****

25 Compuesto **P8** (110 mg, 0.21 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) en un tubo sellado. Se añadieron metanosulfonamida (40.4 mg, 0.43 mmol, 2 eq.), Cs_2CO_3 (173 mg, 0.53 mmol, 2.5 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (37 mg, 0.064 mmol, 0.3 eq.) y acetato de paladio (14.3 mg, 0.064 mmol, 0.3 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C en el microondas durante 10 minutos, luego se filtró sobre decalite y se aclaró con DCM.

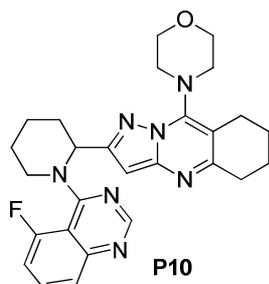
La disolución se evaporó a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase reversa.

30 La fracción de producto se evaporó y se trituró en Et_2O , dando compuesto **P9** (20 mg, 100 % puro, rendimiento de 16 %) en forma de un polvo blanco.

LCMS (M + 1) = 577.

35 ^1H RMN (360 K, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 6 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.12 (dd, J=13.53, 5.17 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.46 - 2.50 (m, 1 H) 2.76 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.85 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.43 - 3.50 (m, 5 H) 3.71 (t, J=4.18 Hz, 4 H) 4.48 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 6.20 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.47, 1.43 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H).

40 **Síntesis de 4-(2-(1-(5-fluoroquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina **P10****



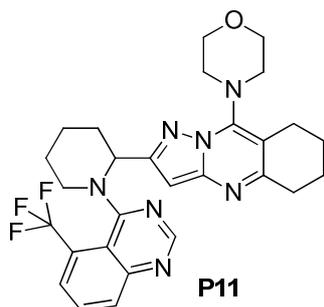
45 El compuesto intermedio **8** (200 mg, 0.59 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (6 mL). Después se añadieron 4-cloro-5-fluoroquinazolina (160 mg, 0.88 mmol, 1.5 eq.) y DIPEA (0.30 mL, 1.76 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La capa acuosa se

extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (9/1). Las fracciones de producto se evaporaron a presión reducida y el residuo se trituró en Et₂O para dar el compuesto **18** (230 mg, 100 % puro, rendimiento de 81 %).

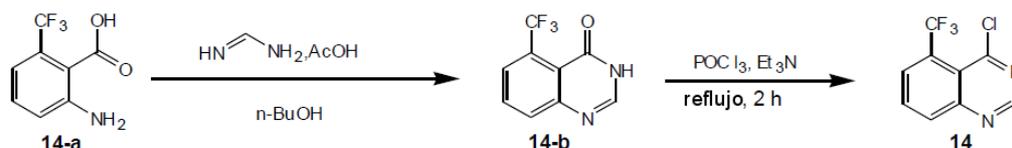
LCMS (M + 1) = 488.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 - 1.86 (m, 8 H) 2.01 - 2.17 (m, 1 H) 2.48 (s a., 1 H) 2.68 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.79 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.34 - 3.44 (m, 5 H) 3.60 - 3.68 (m, 4 H) 3.83 - 3.97 (m, 1 H) 5.81 - 5.93 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.63 (dd, J=8.36, 0.88 Hz, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

Síntesis de 4-(2-(1-(5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P11



Síntesis de 4-cloro-5-(trifluorometil)quinazolina **14**



Etapa 1: Síntesis de 5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona **14-b**

Una mezcla de ácido 2-amino-6-(trifluorometil)benzoico **14-a** (9.00 g, 43.9 mmol) y acetato de formamidina (22.84 g, 219.4 mmol) en n-butanol (180 ml) se agitó a 100°C durante 5 horas. El disolvente se evaporó en vacío. El residuo se lavó con etanol (2 x 50 ml) y luego se secó en vacío a 45°C durante 1 hora para dar el compuesto intermedio **14-b** (9 g, rendimiento: 91%).

Etapa 2 : Síntesis de 4-cloro-5-(trifluorometil)quinazolina **14**

Trietilamina (29.3 ml, 210 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio **14-b** (8.00 g, 37.4 mmol) en oxiclورو de fósforo (331 g, 2.16 mol) a 0°C. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se añadió a hielo (200 g). La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con agua (1 x 100 ml), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (2 x 100 ml), agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1/0 a 1/1) para dar el compuesto intermedio **14** (7.97 g, 91.38%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 - 8.06 (m, 1 H) 8.22 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H)

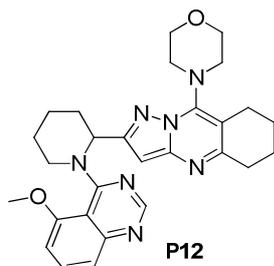
Síntesis de 4-(2-(1-(5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P11

A una disolución del compuesto intermedio **8** (150 mg, 0.44mmol) en 2-metoxietanol (5 mL), se añadieron 4-cloro-5-(trifluorometil)quinazolina **14** (123 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (0.30 mL, 1.8 mmol, 4 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se vertió en una disolución de agua helada. La mezcla resultante se agitó hasta que se fundió el hielo y luego se extrajo una vez con DCM y una vez con EtOAc. Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*. El producto bruto se purificó directamente sobre gel de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción de producto se evaporó para dar el compuesto **P11** en forma de un polvo amarillo pálido (122 mg, 100 % puro, 51 % de rendimiento).

LCMS (M + 1) = 538.

¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 - 1.95 (m, 8 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.28 - 2.38 (m, 1 H) 2.66 - 2.73 (m, 2 H) 2.77 - 2.84 (m, 2 H) 3.29 - 3.40 (m, 4 H) 3.40 - 3.57 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 5.74 (s a., 1 H) 5.95 (s a., 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 2 H) 7.99 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.51 (s a., 1 H).

Síntesis de 4-(2-(1-(5-metoxiquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P12

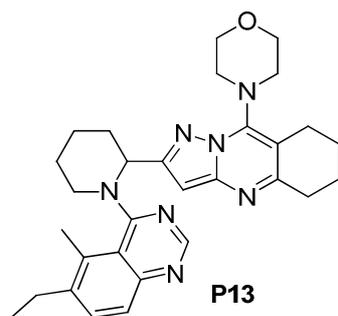


A una disolución del compuesto intermedio **8** (150 mg, 0.44 mmol) en 2-metoxietanol (5 mL), se añadieron 4-cloro-5-metoxiquinazolina (123 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo. La disolución lechosa resultante se extrajo con EtOAc. Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción de producto se evaporó para dar polvo de compuesto **P12** (110 mg, 100 % puro, rendimiento de 50 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

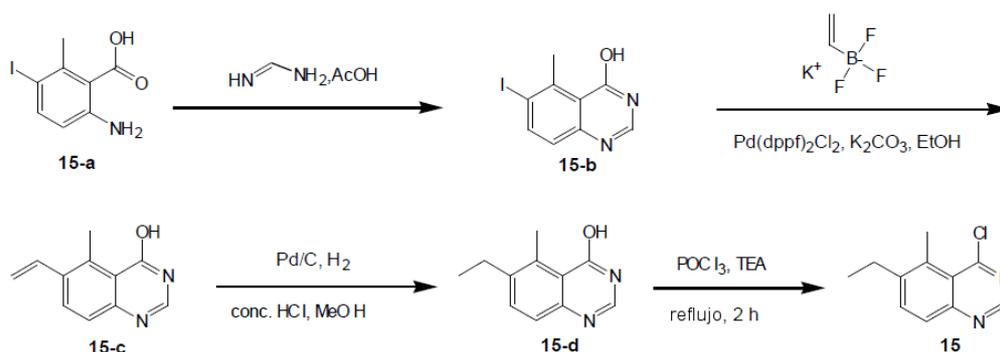
LCMS (M + 1) = 500.

¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.86 (m, 8 H) 2.05 - 2.23 (m, 1 H) 2.46 (s a., 1 H) 2.72 - 2.76 (m, 2 H) 2.81 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 3.41 (d, J=3.74 Hz, 4 H) 3.44 (s a., 1 H) 3.74 (s a., 4 H) 3.92 - 3.95 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 5.90 (s a., 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.00 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

Síntesis de 4-(2-(1-(6-etil-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina P13



Síntesis de 4-cloro-6-etil-5-metilquinazolina **15**



Etapa 1: Síntesis de 6-yodo-5-metilquinazolin-4-ol **15-b**

- 5 Una disolución de ácido 6-amino-3-yodo-2- metilbenzoico **15-a** (35.0 g, 126 mmol) y acetato de formamidina (59.0 g, 567 mmol) en EtOH (500 ml) se sometió a reflujo durante la noche. El precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol, para proporcionar el compuesto intermedio **79-b** (21 g, rendimiento de 52%).

Etapa 2: Síntesis de 5-metil-6-vinilquinazolin-4-ol **15-c**

- 10 Una disolución de compuesto intermedio **15-b** (15.0 g, 52.4 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (10.6 g, 79.0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1.7 g, 2.6 mmol) y K₂CO₃ (21.74 g, 157.3 mmol) en EtOH (150 ml) se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó en vacío. El residuo se trató con H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento sobre SYNERGI (eluyente: TFA agua /acetonitrilo 30/70 v/v). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente orgánico. El pH se ajustó a 7 con NaHCO₃ saturado. El concentrado acuoso se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se concentró en vacío para proporcionar el compuesto intermedio **15-c** (3 g, rendimiento de 29%).

Etapa 3: Síntesis de 6-etil-5-metilquinazolin-4-ol **15-d**

- 20 Una disolución de compuesto intermedio **15-c** (3.0 g, 16 mmol) y HCl (11.5 ml) en MeOH (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente (50 psi) con Pd/C (0.6 g) como catalizador durante 15 horas. Tras la absorción de H₂ (32.50 mg, 16.11 mmol), el catalizador se separó mediante filtración y se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en vacío para proporcionar el compuesto intermedio **15-d** (2.1 g, rendimiento de 66%).

Etapa 4 : Síntesis de 4-cloro-6-etil-5-metilquinazolina **15**

- 30 Una mezcla de compuesto intermedio **15-b** (1.80 g, 9.56 mmol), trietilamina (2.220 ml, 15.95 mmol) y oxiclورو de fósforo (60 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se añadió gota a gota a hielo (200 g). La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con agua (1 x 100 ml), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (2 x 100 ml), agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1/0 a 5/1) para dar el compuesto intermedio **15** (1.434 g, 68.94%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (t, J=7.65 Hz, 3 H) 2.88 (c, J=7.53 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 7.75 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H)

Etapa 5: Síntesis de 4-(2-(1-(6-etil-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-il)morfolina **P13**

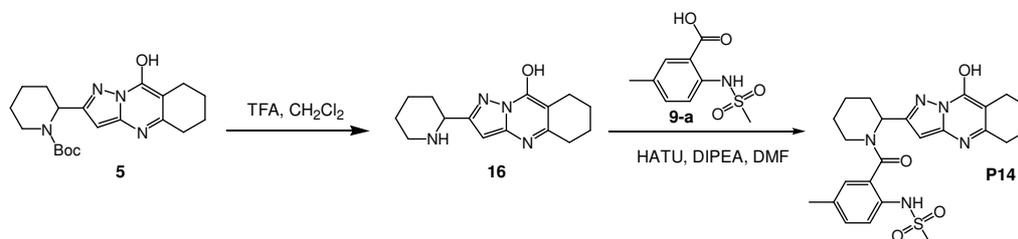
- 45 A una disolución del compuesto intermedio **8** (150 mg, 0.44 mmol) en 2-metoxietanol (5 mL), se añadieron 4-cloro-6-etil-5-metilquinazolina **15** (131 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 50°C durante 6 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La disolución lechosa resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó sobre columna con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción de producto se evaporó para dar el compuesto **P13** en forma de un polvo blanco (70 mg, 100 % puro, 31 % de rendimiento).

- 50 LCMS (M + 1) = 512.

^1H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 - 1.33 (m, 3 H) 1.63 - 1.94 (m, 8 H) 2.16 - 2.41 (m, 2 H) 2.80 (s a., 9 H) 3.37 (s a., 4 H) 3.50 (s a., 1 H) 3.73 (d, J=3.52 Hz, 5 H) 5.32 - 6.47 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 8.41 (s a., 1 H).

Síntesis de N-(2-(2-(9-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida P14

5



Etapa 1: Síntesis de 2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-ol 16

10

A una disolución de compuesto intermedio **5** (500 mg, 1.34 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (0.51 mL, 6.7 mmol, 5 eq.) y la reacción se agitó durante 5 días. La mezcla de reacción se evaporó luego en vacío y se trituró en DIPE. El precipitado resultante se filtró para dar compuesto intermedio fijado como objetivo puro **16** (300 mg, 100 % puro, rendimiento de 82 %).

15

LCMS (M + 1) = 273.

Etapa 2 : Síntesis de N-(2-(2-(9-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida P14

20

A una disolución del compuesto intermedio **16** (300 mg, 1.1 mmol) en DMF (8 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (303 mg, 1.32 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol, 2 eq.) y HATU (628 mg, 1.65 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se enfrió bruscamente con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep para dar el compuesto **P14** (70 mg, 100 % puro, rendimiento de 13 %).

25

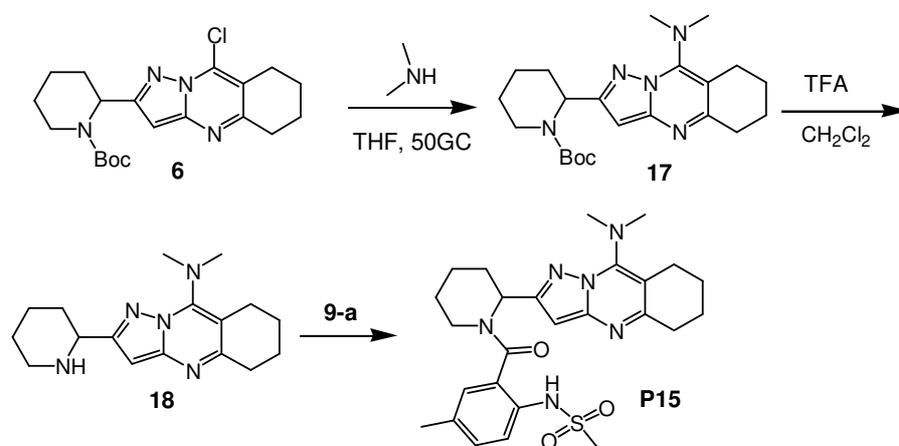
LCMS (M + 1) = 484.

30

^1H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.54 - 1.80 (m, 8 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 2.21 - 2.31 (m, 4 H) 2.45 (t, J=6.80 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=6.23 Hz, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.84 (d, J=13.35 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=5.21 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 11.23 (s, 1 H).

Síntesis de N-(2-(2-(9-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida P15

35



Etapa 1: 2-(9-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 17

40

A una disolución de compuesto intermedio **6** (800 mg, 2.05 mmol) en THF (20 mL) se añadió dimetilamina (5.1 mL, 10.23 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 semana, luego se enfrió a temperatura

ambiente y se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto bruto se trituroó en Et₂O y se evaporó *in vacuo* para dar compuesto intermedio **17** (700 mg, 100 % puro, rendimiento de 85 %) en forma de un polvo pardo pálido.

5 LCMS (M + 1) = 400.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 - 1.44 (m, 11 H) 1.55 (s a., 2 H) 1.69 - 1.84 (m, 5 H) 2.27 - 2.35 (m, 1 H) 2.69 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 3.08 (s, 6 H) 3.83 - 3.93 (m, 1 H) 5.34 - 5.43 (m, 1 H) 6.06 (s, 1 H).

10

Etapa 2: Síntesis de N,N-dimetil-2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-amina **18**

15 A una disolución de compuesto intermedio **17** (100 mg, 0.25 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0.115 mL, 1.5 mmol, 6 eq.) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en agua, se basificó con carbonato de sodio y se extrajo 3 veces con DCM.

20 Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **18** (55 mg, 91 % puro, rendimiento de 75 %).

LCMS (M + 1) = 300.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 - 1.62 (m, 4 H) 1.67 - 1.75 (m, 2 H) 1.76 - 1.84 (m, 3 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.69 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.73 - 2.77 (m, 1 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.03 - 3.07 (m, 1 H) 3.09 (s, 6 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 6.26 (s, 1 H).

30

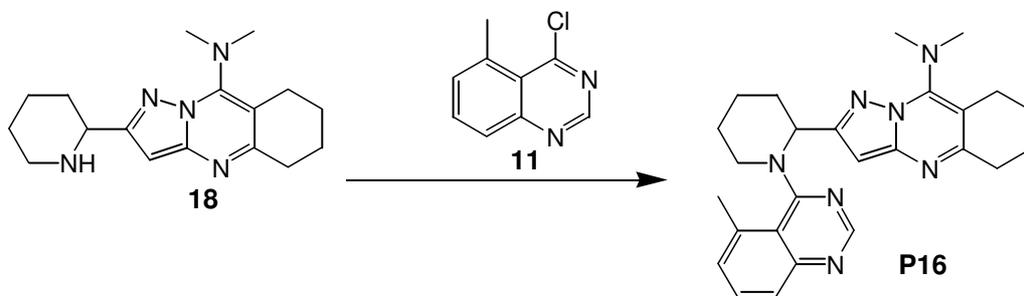
Etapa 3 : Síntesis de N-(2-(2-(9-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida **P15**

35 A una disolución del compuesto intermedio **18** (180 mg, 0.60 mmol) en DMF seca(4 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (165.4 mg, 0.721 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.210 mL, 1.2 mmol, 2 eq.) y HATU (343 mg, 0.90 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfrió bruscamente con agua. La mezcla resultante se extrajo adicionalmente con EtOAc y se lavó con salmuera (3 x 20 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (9/1), dando el compuesto **P15** (260 mg, 100 % puro, rendimiento de 84 %).

LCMS (M + 1) = 511.

40 ¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.71 - 1.89 (m, 4 H) 1.91 - 2.06 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.27 - 2.36 (m, 1 H) 2.74 (t, J=6.34 Hz, 2 H) 2.82 (t, J=6.63 Hz, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.11 (s, 6 H) 3.23 (m, J=13.30, 7.80, 7.80 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=5.59 Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 - 7.47 (m, 1 H) 8.07 (s a, 1 H).

45 **Síntesis de N,N-dimetil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-amina **P16****



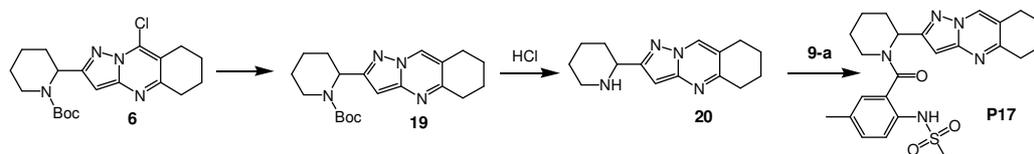
50 A una disolución del compuesto intermedio **18** (369 mg, 1.23 mmol) en 2-metoxietanol (10 mL), se añadieron 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (264 mg, 1.48 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (3 eq., 0.637 mL, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El precipitado resultante se filtró y el sólido se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (9/1). La fracción se evaporó *in vacuo*, se trituroó en Et₂O y se evaporó a sequedad para dar compuesto **P16** (230 mg, 100 % puro, rendimiento de 42 %).

55

LCMS (M + 1) = 442.

¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 - 1.94 (m, 8 H) 2.27 (s a., 2 H) 2.68 (s a., 4 H) 2.85 (s a., 3 H) 2.96 (s a., 6 H) 3.50 (s a., 2 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 6.01 (s a., 1 H) 7.30 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 8.46 (s a., 1 H).

Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida P17



Etapa 1: Síntesis de 2-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo**19**

A una disolución de compuesto intermedio **6** (1g, 1.54 mmol) en DMF (10 mL) en un tubo sellado se añadieron formiato de sodio (208 mg, 3 mmol, 12 eq.) y tetrakis paladio (117 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq.). La mezcla se calentó hasta 140°C durante 50 minutos bajo microondas y luego se filtró sobre dicalite aclarada con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó en vacío. El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5), se recogió la fracción de producto y se evaporó a sequedad, dando un polvo blanco en forma de compuesto intermedio **19** deseado (438 mg, 100 % puro, rendimiento de 80%).

LCMS (M + 1) = 357

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.45 (m, 11 H) 1.51 - 1.60 (m, 2 H) 1.71 - 1.89 (m, 5 H) 2.31 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 2.76 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.84 (t, J=6.49 Hz, 3 H) 3.91 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.43 (s a., 1 H) 6.18 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H).

Etapa 2: Síntesis de 2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolina **20**

El compuesto intermedio **19** (438 mg, 1.23 mmol) se disolvió en disolución de HCl (4 M) en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió entonces en una disolución saturada helada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*, dando compuesto intermedio **20** (300 mg, 100 % puro, rendimiento de 95 %). El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

LCMS (M + 1) = 257.

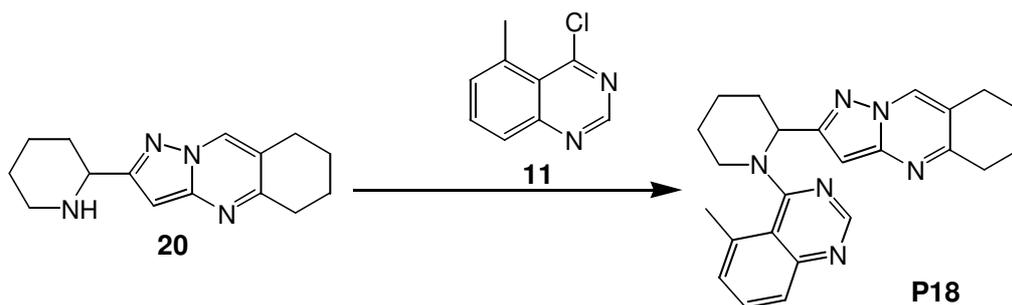
Etapa 3: Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P17**

A una disolución del compuesto intermedio **20** (150 mg, 0.59 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (161 mg, 0.7 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.20 mL, 1.17 mmol, 2 eq.) y HATU (334 mg, 0.89 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre columna con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción se evaporó *in vacuo* para proporcionar compuesto **P17** (194 mg, 100 % puro, rendimiento de 70 %) en forma de un polvo amarillo pálido.

LCMS (M + 1) = 468.

¹H RMN (420K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 2.06 (m, 9 H) 2.33 (s, 4 H) 2.81 (d, J=5.94 Hz, 2 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.09 (s a., 1 H) 3.76 (s a., 1 H) 5.75 (s a., 1 H) 6.43 (s, 1 H) 7.08 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.46 (m, 1 H) 8.54 (s a., 1 H) 8.68 (s, 1 H).

Síntesis de 2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolina P18



5 A una disolución del compuesto intermedio **20** (150 mg, 0.59 mmol) en 2-metoxietanol (5 mL), se añadieron 4-cloro-5-metilquinazolona **11** (170 mg, 0.89 mmol, 1.5 eq.) y DIPEA (0.300 mL, 1.76 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 día, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una disolución saturada helada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre columna con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción de producto se evaporó *in vacuo*, dando el compuesto **P18** fijado como objetivo en forma de un polvo ligeramente amarillo (194 mg, 100 % puro, 84 % de rendimiento).

10

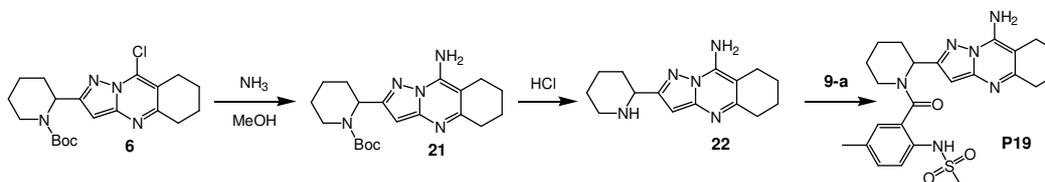
LCMS (M + 1) = 399.

15 ¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 - 1.89 (m, 8 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.71 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 2 H) 5.56 - 5.70 (m, 1 H) 6.08 (s a., 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 2 H) 8.40 - 8.52 (m, 2 H).

15

Síntesis de N-(2-(2-(9-amino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-ol)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida **P19**

20



Etapa 1: 2-(9-amino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **21**

25 Compuesto intermedio **6** (500 mg, 1.13 mmol) se disolvió en amoníaco (7M) en MeOH (10 mL) en un tubo sellado. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se evaporó *in vacuo*. El producto bruto se purificó directamente sobre una columna con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción de producto se evaporó para dar el compuesto intermedio **21** puro en forma de un polvo blanco (120 mg, 100 % puro, 28 % de rendimiento).

30

LCMS (M + 1) = 372.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 - 1.44 (m, 11 H) 1.56 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 1.77 (d, J=2.86 Hz, 5 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 - 2.53 (m, 2 H) 2.62 - 2.74 (m, 2 H) 2.77 - 3.00 (m, 1 H) 3.85 - 3.96 (m, 1 H) 5.38 (s a., 1 H) 5.85 (s, 1 H) 7.26 (s a., 2 H)

35

Etapa 2: Síntesis de 2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-9-amina **22**

40 El compuesto intermedio **21** (120 mg, 0.32 mmol) se disolvió en disolución de HCl (4M) en 1,4-dioxano (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió entonces en una disolución saturada helada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **22** deseado (80 mg, 100 % puro, rendimiento de 91 %).

45

LCMS (M + 1) = 272.

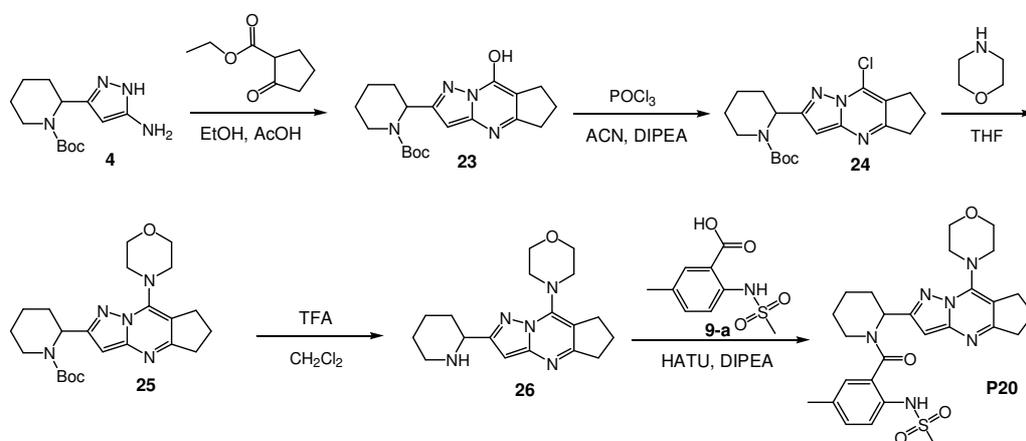
Etapa 3: Síntesis de N-(2-(2-(9-amino-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida **P19**

A una disolución del compuesto intermedio **22** (80 mg, 0.3 mmol) en DMF(3 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfon-amido)-5-metil-benzoico **9-a** (81 mg, 0.35 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.102 mL, 0.59 mmol, 2 eq.) y HATU (168 mg, 0.44 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió bruscamente con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre columna con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción de producto se evaporó para dar el compuesto **P19** fijado como objetivo en forma de un polvo blanco (62 mg, 100 % puro, 43 % de rendimiento).

LCMS (M + 1) = 483.

¹H RMN (405 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 - 1.72 (m, 4 H) 1.82 - 1.86 (m, 4 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.37 (s a., 1 H) 2.58 - 2.64 (m, 2 H) 2.74 - 2.77 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 3.93 (s a., 1 H) 5.59 (s a., 1 H) 6.10 - 6.17 (m, 1 H) 6.81 (s a., 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.36 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.87 - 8.97 (m, 1 H).

15 Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(8-morfolino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P20**



20 Etapa 1: Síntesis de 2-(8-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **23**

A una disolución de compuesto intermedio **4** (2 g, 7.2 mmol) en etanol (100 mL) se añadió 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (2 eq., 2.14 mL, 14.5 mmol) y ácido acético (10 eq., 4.2 mL, 72 mmol) a temperatura ambiente. La disolución se calentó a reflujo durante 16 horas. La disolución se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se recogió en diisopropiléter (50 mL) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se separó mediante filtración y se secó en una estufa para dar compuesto intermedio **23** (2.45 g, 94%) en forma de un sólido blanco.

LCMS m/z = 359 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.48 (m, 11 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 1.63 - 1.77 (m, 1 H) 2.00 - 2.13 (m, 2 H) 2.31 (d, J=13.42 Hz, 1 H) 2.67 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.90 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 3.89 (d, J=13.42 Hz, 1 H) 5.18 - 5.39 (m, 1 H) 5.77 (s, 1 H)

35 Etapa 2: Síntesis de 2-(8-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **24**

A una disolución de compuesto intermedio **23** (2.03 g, 5.6 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió DIPEA (5 eq., 4.8 mL, 28.3 mmol) y la disolución se agitó durante 10 minutos a 70°C bajo una atmósfera inerte. Después se añadió gota a gota POC_l₃ (3 eq., 1.6 mL, 17 mmol) a la disolución y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto bruto se co-evaporó dos veces con tolueno. El producto bruto se recogió con una disolución acuosa saturada enfriada de NaHCO₃. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La disolución se extrajo adicionalmente con diclorometano y los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto intermedio **24** (2.1 g, rendimiento de 98%).

LCMS m/z = 377 (M+H)⁺

50 Etapa 3: Síntesis de 2-(8-morfolino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **25**

A una disolución de compuesto intermedio **24** (1.3 g, 3.45 mmol) en THF (60 mL) se añadió morfolina (5 eq., 1.5 mL, 17.24 mmol) y la disolución se calentó a 50°C. Después de 3 horas la disolución se concentró *in vacuo* y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaHCO₃ (ac.). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y se separaron mediante filtración y concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente partiendo de 0 % a 10 % de MeOH y DCM, dando el compuesto intermedio **25** (1.06 g, 70%) en forma de un aceite oscuro que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 428 (M+H)⁺

Etapa 4: Síntesis de 4-(2-(piperidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-8-il)morfolina **26**

A una disolución de compuesto intermedio **25** (1.06 g, 2.47 mmol) en DCM (25 mL) se añadió TFA (3 eq., 0.57 mL, 7.4 mmol) a temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración *in vacuo* el producto bruto se diluyó con una disolución acuosa saturada enfría de Na₂CO₃ y se extrajo tres veces con DCM. Los componentes orgánicos reunidos se secaron con MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **26** (740 mg, 82%, 90% puro) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 328 (M+H)⁺

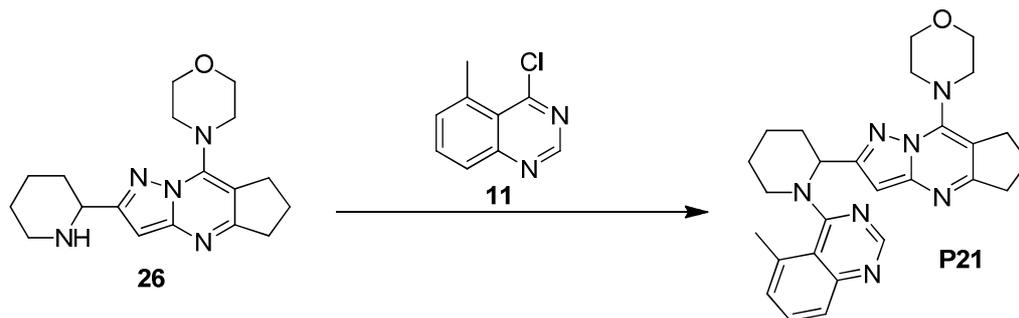
Etapa 5: Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(8-morfolino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P20**

A una disolución de compuesto intermedio **26** (124 mg, 0.37 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (1.5 eq., 0.1 mL, 0.57 mmol), ácido 5-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]benzoico **9-a** (1.2 eq., 104 mg, 0.45 mmol) y HATU (2 eq., 288 mg, 0.76 mmol) a temperatura ambiente. La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió el agua y el sólido se separó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en MeOH y se purificó adicionalmente en HPLC para dar compuesto **P20** (53 mg, 26 %).

LCMS m/z = 539 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 - 1.70 (m, 4 H) 1.98 (td, *J*=14.43, 6.83 Hz, 1 H) 2.09 (quin, *J*=7.47 Hz, 2 H) 2.23 - 2.32 (m, 4 H) 2.83 (t, *J*=7.73 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.06 (t, *J*=7.24 Hz, 2 H) 3.17 - 3.31 (m, 1 H) 3.61 - 3.71 (m, 4 H) 3.77 - 3.82 (m, 4 H) 3.91 (d, *J*=14.13 Hz, 1 H) 5.61 (m, *J*=4.04 Hz, 1 H) 6.23 (s, 1 H) 7.14 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 7.19 (dd, *J*=7.94, 1.55 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 8.07 (s a., 1 H)

Síntesis de 4-(2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-8-il)morfolina **P21**

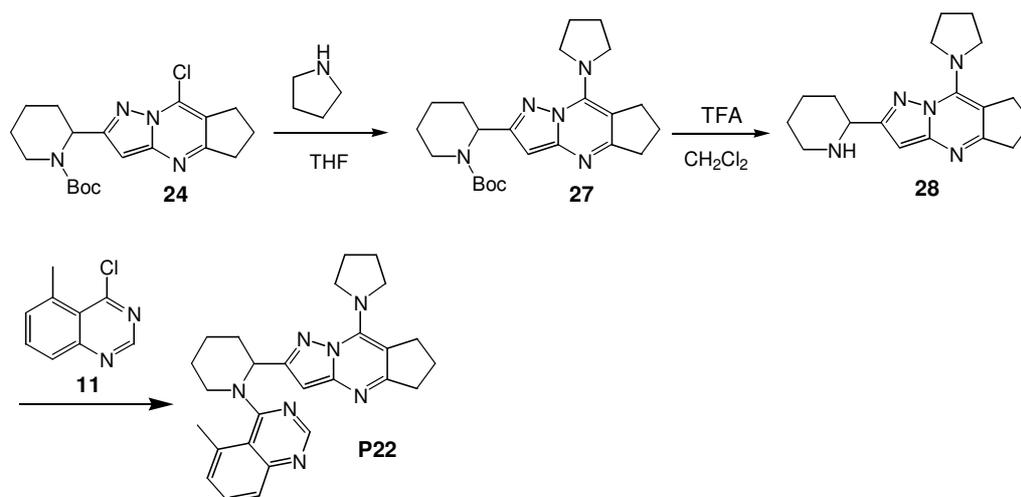


A una disolución de compuesto intermedio **26** (190 mg, 0.52 mmol) en 2-metoxietanol (10 mL) se añadieron 4-cloro-5-metil-quinazolina **11** (1.31 eq. 128.5 mg, 0.68 mmol) y DIPEA (3 eq., 0.27 mL, 1.56 mmol). La disolución se calentó a 80°C durante 48 horas. Después de la concentración *in vacuo*, el producto bruto se purificó sobre HPLC para dar compuesto **P21** (56 mg, 23 %) en forma de un sólido blanco.

LCMS m/z = 470 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.52 - 1.65 (m, 1 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 1.83 - 1.96 (m, 1 H) 2.01 - 2.13 (m, 2 H) 2.20 - 2.33 (m, 2 H) 2.80 (t, *J*=7.70 Hz, 2 H) 2.87 (s, 3 H) 3.04 (t, *J*=7.15 Hz, 2 H) 3.48 - 3.62 (m, 6 H) 3.67 - 3.75 (m, 4 H) 5.46 - 5.64 (m, 1 H) 6.00 (s a., 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H)

Síntesis de 2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **P22**



5 Etapa 1: Síntesis de 2-(8-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **27**

10 A una disolución de compuesto intermedio **24** (800 mg, 2.1 mmol) en THF (60 mL) se añadió pirrolidina (5 eq., 0.87 mL, 10.6 mmol). La disolución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación, el producto bruto se extrajo con EtOAc y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Los componentes orgánicos reunidos se secaron con MgSO₄, se separaron mediante filtración y se concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente partiendo de 0 % a 10 % de MeOH y DCM, para dar el compuesto intermedio **27** (550 mg, 61 %) en forma de un aceite oscuro que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

15 LCMS m/z = 412 (M+H)⁺

Etapa 2: Síntesis de 2-(piperidin-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **28**

20 A una disolución de compuesto intermedio **27** (520 mg, 1.22 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (6 eq., 0.56 mL, 7.35 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. Al residuo resultante se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Los componentes orgánicos reunidos se recogieron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para dar compuesto intermedio **28** (260 mg, 68%, 86% puro) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

25 LCMS m/z = 312 (M+H)⁺

Etapa 3: Síntesis de 2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-8-(pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **P22**

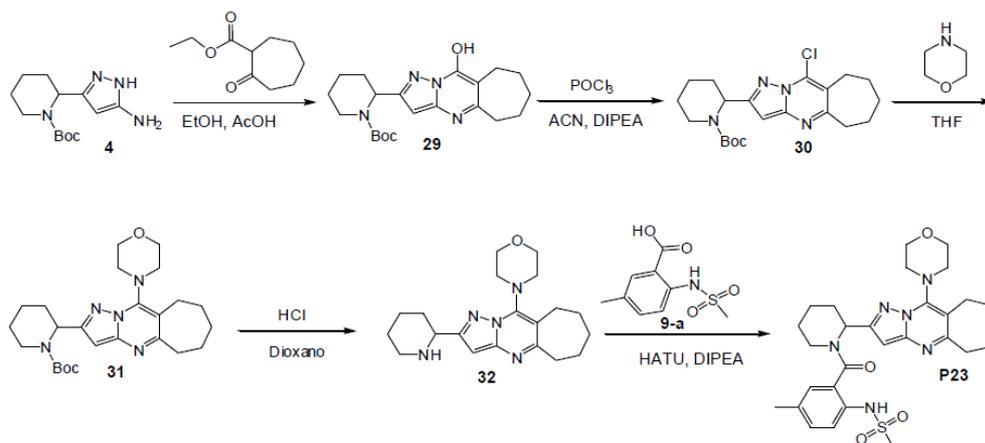
30 A una disolución de compuesto intermedio **28** (250 mg, 0.80 mmol) en 2-metoxietanol (40 mL) se añadieron compuesto intermedio **11** (1,5 eq. 226 mg, 1.20 mmol) y DIPEA (3 eq., 0.415 mL, 2.4 mmol). La disolución se agitó a 50°C durante 48 horas. Después, la mezcla se concentró *in vacuo*, se extrajo con DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se separaron mediante filtración y concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **P22** (170 mg, 45%).

35 LCMS m/z = 454 (M+H)⁺

40 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 1 H) 1.41 - 1.55 (m, 1 H) 1.60 - 1.67 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 5 H) 1.97 - 2.15 (m, 2 H) 2.15 - 2.48 (m, 2 H) 2.70 - 3.44 (m, 8 H) 3.53 - 4.23 (m, 5 H) 5.22 - 6.39 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 8.51 - 8.64 (m, 1 H)

Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(10-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-metanosulfonamida **P23**

45



Etapa 1: Síntesis de 2-(10-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **29**

5 A una disolución de compuesto intermedio **4** (500 mg, 1.87 mmol) en EtOH (25 mL), se añadieron 2-oxocicloheptanocarboxilato de etilo (0.66 mL, 3.74 mmol, 2 eq.) y AcOH (1 mL, 18.70 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó luego *in vacuo* y se trituroó en DIPEA. El precipitado resultante se filtró para dar compuesto intermedio **29** (650 mg, 100 % puro, rendimiento de 90 %) en forma de un polvo blanco.

LCMS (M + 1) = 387.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 11 H) 1.46 - 1.52 (m, 2 H) 1.52 - 1.60 (m, 2 H) 1.61 - 1.83 (m, 5 H) 2.32 (d, J=12.32 Hz, 1 H) 2.62 - 2.86 (m, 5 H) 3.90 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.31 (s a., 1 H) 5.74 (s, 1 H) 11.80 - 12.12 (m, 1 H).

Etapa 2: Síntesis de 2-(10-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **30**

20 A una disolución de compuesto intermedio **29** (550 mg, 1.42 mmol) en ACN (15 mL), se añadieron DIPEA (1.23 mL, 7.12 mmol, 5 eq.) y POCl₃ (0.4 mL, 4.27 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 día, luego se enfrió a temperatura ambiente y se co-evaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de ACN y se vertió en una disolución saturada helada de NaHCO₃. El producto se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **30** (570 mg, 100 % puro, rendimiento de 98 %).

LCMS (M + 1) = 405.

Etapa 3: Síntesis de 2-(10-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **31**

35 A una disolución de compuesto intermedio **30** (570 mg, 1.41 mmol) en THF (15 mL) se añadió morfolina (5 eq., 0.62 mL, 7.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se trituroó en agua y se agitó durante 2 horas. El precipitado se filtró para dar compuesto intermedio **31** (600 mg, 91 % puro, rendimiento de 94 %) en forma de un polvo pardo pálido.

LCMS (M + 1) = 456.

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 11 H) 1.56 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 1.66 (s a., 4 H) 1.78 (d, J=5.06 Hz, 3 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.79 - 2.88 (m, 3 H) 2.90 - 2.97 (m, 2 H) 3.42 (s a., 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 3.87 - 3.95 (m, 1 H) 5.42 (s a., 1 H) 6.19 (s, 1 H).

Etapa 4: Síntesis de 4-(2-(piperidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-10-il)morfolina **32**

45 El compuesto intermedio **31** (500 mg, 1.1 mmol) se disolvió en disolución de HCl (4 M) en 1,4-dioxano (25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió entonces en una disolución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de

magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **32** (290 mg, 84% puro, rendimiento de 62 %). El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

LCMS (M = 1) 356.

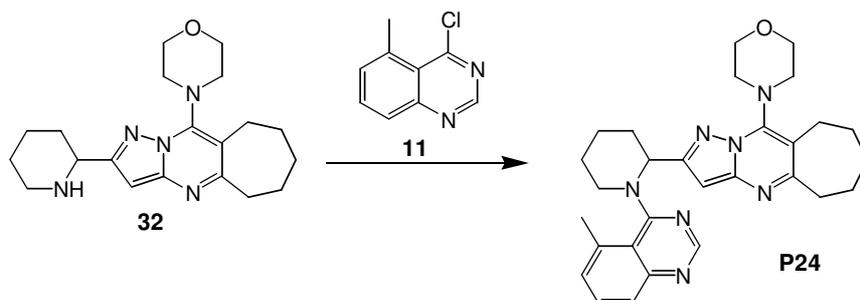
5 Etapa 5: Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(10-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)-metanosulfonamida **P23**

10 A una disolución del compuesto intermedio **32** (120 mg, 0.34 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (93mg, 0.41 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol, 2 eq.) y HATU (193 mg, 0.51 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió bruscamente con agua. El precipitado resultante se agitó durante 1 noche y después se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Los sólidos se reunieron y se purificaron sobre una columna de con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (9/1), para dar el compuesto **P23** deseado (88 mg, 100 % puro, rendimiento de 46 %).

LCMS (M + 1) = 567.

20 ¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.90 (m, 10 H) 1.93 - 2.12 (m, 1 H) 2.21 - 2.41 (m, 4 H) 2.86 - 3.09 (m, 7 H) 3.15 - 3.37 (m, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 4 H) 3.77 - 3.87 (m, 4 H) 3.93 (d, J=13.71 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 2 H) 7.30 - 7.48 (m, 1 H) 8.17 (s a, 1 H).

25 **Síntesis de 4-(2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-10-il)morfolina **P24****

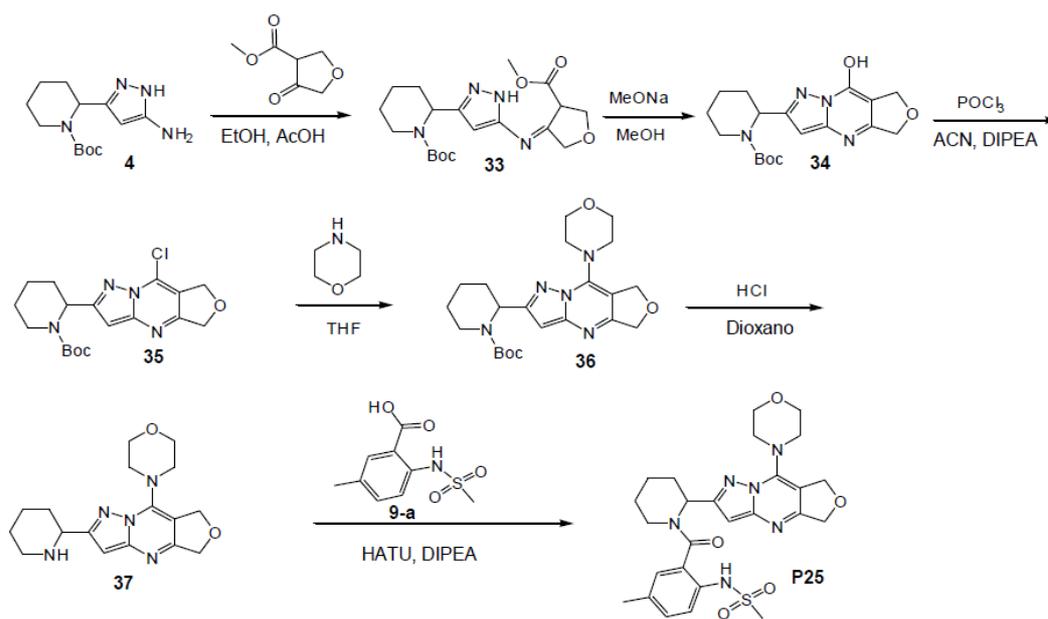


30 A una disolución de compuesto intermedio **32** (290 mg, 0.65 mmol) en 2-metoxietanol (15 mL), se añadieron 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (153 mg, 0.78 mmol, 1.2 eq.) y DIPEA (0.34 mL, 1.96 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con DCM y EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se recrystalizó luego en ACN para dar el compuesto **P24** (80 mg, 100 % puro, rendimiento de 24 %).

LCMS (M + 1) = 498.

35 ¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.93 (m, 10 H) 2.24 - 2.37 (m, 2 H) 2.88 - 2.90 (m, 4 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.26 - 3.36 (m, 4 H) 3.48 - 3.63 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 5 H) 5.55 - 5.70 (m, 1 H) 6.11 (s a, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 1 H) 7.56 - 7.70 (m, 2 H) 8.50 (s, 1 H).

40 **Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(8-morfolino-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P25****



Etapa 1: Síntesis de 2-(5-((4-(metoxicarbonil)dihidrofuran-3(2H)-ilideno)amino)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de (E)-terc.-butilo **33**

5 A una disolución de compuesto intermedio **4** (500 mg, 1.87 mmol) en EtOH (25 mL), se añadieron 4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (0.54 mg, 3.74 mmol, 2 eq.) y AcOH (1.07 mL, 18.7 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a reflujo durante dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío, dando compuesto intermedio **33** fijado como objetivo (700 mg, 100 % puro, rendimiento de 95 %).

LCMS (M + 1) = 393.

15 Etapa 2: Síntesis de 2-(8-hidroxi-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **34**

20 A una disolución de compuesto intermedio **33** (700 mg, 1.78 mmol) en EtOH (15 mL) se añadió disolución de NaOMe (al 30 %) en MeOH (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó luego *in vacuo* y se trituró en DIPEA. El precipitado resultante se filtró para dar compuesto intermedio **34** fijado como objetivo (640 mg, 100 % puro, rendimiento de 99 %) en forma de un polvo blanco.

LCMS (M + 1) = 361.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 - 1.39 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H) 1.55 (s a., 2 H) 1.71 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 2.31 (d, *J*=12.98 Hz, 1 H) 2.72 - 2.87 (m, 1 H) 3.90 (d, *J*=13.20 Hz, 1 H) 4.88 - 4.93 (m, 2 H) 4.95 - 5.00 (m, 2 H) 5.33 (d, *J*=2.86 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 12.40 - 12.99 (m, 1 H)

30 Etapa 3: Síntesis de 2-(8-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **35**

35 A una disolución de compuesto intermedio **34** (700 mg, 1.9 mmol) en ACN seco (15 mL), se añadieron DIPEA (1.7 mL, 9.7 mmol, 5 eq.) y POCl₃ (0.54 mL, 5.8 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se co- evaporó a presión reducida con tolueno (3 veces). El residuo se vertió en una disolución saturada de Na₂CO₃ enfriada con hielo y se extrajo dos veces con DCM (2 x 30 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **35** fijado como objetivo (700 mg, 85 % puro, rendimiento de 95 %). El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

40 LCMS (M + 1) = 379.

Etapa 4: Síntesis de 2-(8-morfolino-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **36**

A una disolución de compuesto intermedio **35** (700 mg, 1.84 mmol) en THF (20 mL) se añadió morfolina (0.5 mL, 5.5 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 65 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *in vacuo* para dar compuesto intermedio **36** (250 mg, 83 % puro, rendimiento de 31 %) en forma de un sólido pegajoso.

LCMS (M + 1) = 430.

Etapa 5: Síntesis de 8-morfolino-2-(piperidin-2-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **37**

El compuesto intermedio **36** (250 mg, 0.58 mmol) se disolvió en HCl (4M) en dioxano (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió entonces en una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ enfriada con hielo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 15 mL). Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **37** (130 mg, rendimiento de 67 %) en forma de un sólido pegajoso.

El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

LCMS (M + 1) = 330.

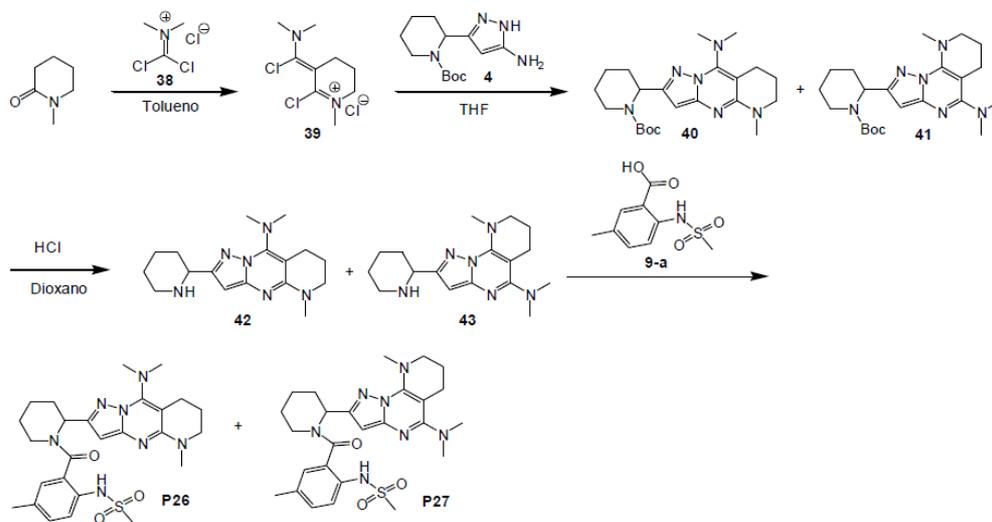
Etapa 6: Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(8-morfolino-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P25**

A una disolución del compuesto intermedio **37** (130 mg, 0.4 mmol) en DMF(3 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (109 mg, 0.47 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.204 mL, 1.18 mmol, 3 eq.) y HATU (225 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego bruscamente con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5). La fracción se evaporó y se purificó mediante HPLC prep para dar el compuesto **P25** (40mg, 100 % puro, rendimiento de 18 %) en forma de un sólido blanco.

LCMS (M + 1) = 541.

¹H RMN (370 K, 400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1.51 - 1.72 (m, 4 H) 1.99 (s a., 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.31 (s a., 1 H) 2.98 (s, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 3.67 - 3.72 (m, 4 H) 3.76 - 3.81 (m, 4 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 5.51 - 5.77 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.15 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.25, 1.43 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 8.05 - 8.46 (m, 1 H).

Síntesis de N-(2-(2-(9-(dimetilamino)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)-metanosulfonamida **P26 y N-(2-(2-(5-(dimetilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)-metanosulfonamida **P27****



45

Etapa 1: Síntesis de 2-(9-(dimetilamino)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **40** y 2-(5-(dimetilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **41**

5 A una disolución de sal de Viehe **38** (364 mg, 2.24 mmol/3 eq.) en tolueno desgasificado bajo atmósfera inerte se añadió 1-metil-2-piperidona (0.17 mL, 1.5 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después se añadieron pirazolo-pirimidina-boc-piperidina **4** (200 mg, 0.75 mmol) disuelto en THF (4 mL) y DIPEA (0.39 mL, 2.25 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó luego sobre sulfato de magnesio y se evaporó *in vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de DCM a DCM/MeOH (9/1), dando una mezcla de dos isómeros. Esta mezcla se separó mediante SFC, proporcionando el compuesto intermedio **40** (45 mg, 100 % puro, rendimiento de 15 %) y compuesto intermedio **41** (40 mg, 100 % puro, rendimiento de 12 %).

15 LCMS (M + 1) = 415.

40 : ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.46 (m, 11 H) 1.55 (s a., 2 H) 1.70 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 2.26 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 2.61 (t, J=6.02 Hz, 2 H) 2.80 (s, 6 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 5.34 (s a., 1 H) 5.81 (s, 1 H).

20 **41** : ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 - 1.46 (m, 11 H) 1.54 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 1.66 - 1.74 (m, 1 H) 1.78 - 1.85 (m, 2 H) 2.25 (d, J=13.06 Hz, 1 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 2.97 (s, 6 H) 3.06 (s, 3 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.86 (d, J=12.91 Hz, 1 H) 5.29 (s a., 1 H) 5.65 (s, 1 H).

25 Esta reacción se hizo a una mayor escala (1 g de compuesto intermedio **4**) y la mezcla se utilizó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2: Síntesis de N,N,5-trimetil-2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[2,3-d]pirimidin-9-amina **42** y N,N,9-trimetil-2-(piperidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirimidin-5-amina **43**

30 Una mezcla de compuesto intermedio **40** y compuesto intermedio **41** (730 mg, 1.76 mmol) se disolvió en disolución de HCl (4M) en 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió entonces en una disolución saturada helada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron *in vacuo* para dar una mezcla de compuesto intermedio **42** y compuesto intermedio **43** (423 mg, rendimiento de 76 %).

El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

40 LCMS (M + 1) = 315.

Etapa 3: Síntesis de N-(2-(2-(9-(dimetilamino)-5-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida **P26** y N-(2-(2-(5-(dimetilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilfenil)metanosulfonamida **P27**

45 A una disolución de compuesto intermedio **42** y compuesto intermedio **43** (423 mg, 1.345 mmol) en DMF (12 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (370 mg, 1.61 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.46 mL, 2.7 mmol, 2 eq.) y HATU (767 mg, 2 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego bruscamente con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (95/5), para dar una mezcla de los dos productos. Esta mezcla se separó mediante SFC para dar el compuesto **P26** (110 mg, 100 % puro, rendimiento de 15 %) y compuesto **P27** (250 mg, 100 % puro, rendimiento de 35 %) en forma de polvos blancos.

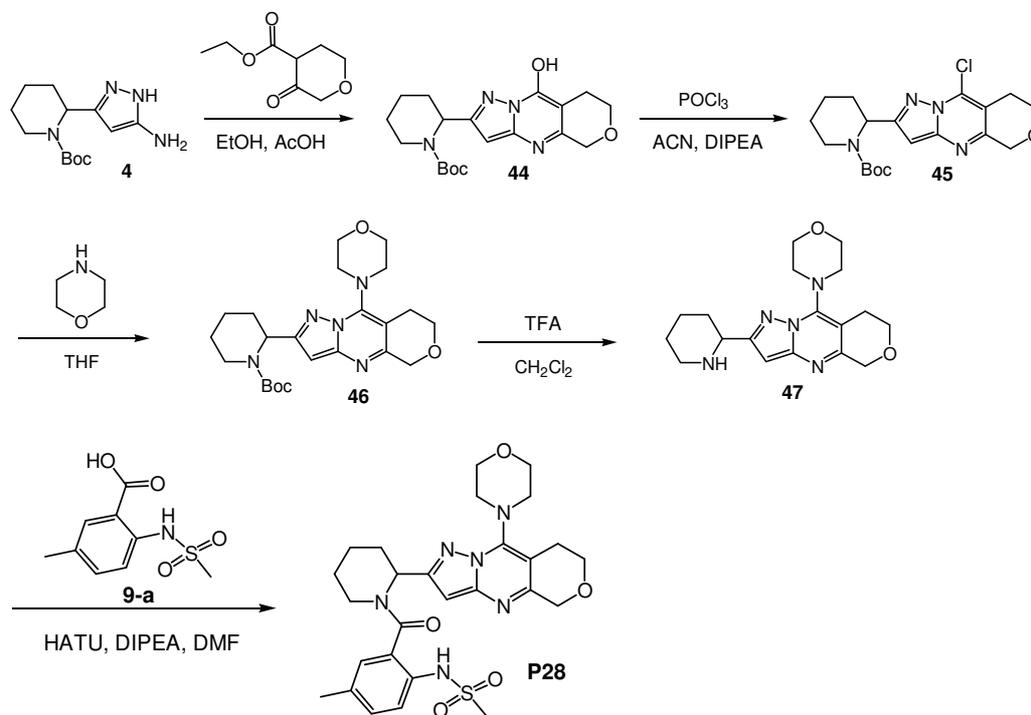
55 LCMS (M + 1) = 526.

P26: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 - 1.64 (m, 4 H) 1.80 - 1.88 (m, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 1 H) 2.21 - 2.28 (m, 4 H) 2.72 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.01 (s, 6 H) 3.08 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 1 H) 3.38 (t, J=5.65 Hz, 2 H) 3.66 - 4.14 (m, 1 H) 5.17 - 5.66 (m, 1 H) 5.83 (s, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 8.37 (s a., 1 H).

60 **P27**: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 - 1.68 (m, 4 H) 1.83 (quin, J=5.75 Hz, 2 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 2.27 (s, 2 H) 2.64 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.84 (s, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 1 H) 3.34 (dd, J=9.28, 4.44 Hz, 2 H) 3.49 (s, 3 H) 3.89 (s a., 1 H) 5.51 (s a., 1 H) 5.97 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.20 (d, J=8.01 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.34 (s a., 1 H).

65

Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metano-sulfonamida P28



5

Etap 1: Síntesis de 2-(9-hidroxi-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 44

10 Al compuesto intermedio **4** (500 mg, 1.87 mmol) en EtOH (50 mL), se añadieron 3-oxotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (0.55 mL, 3.74 mmol, 2 eq.) y AcOH (1.07 mL, 18.69 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró en DIPE. El precipitado se filtró para dar compuesto intermedio **44** (675 mg, 100 % puro, rendimiento de 96 %).

15 LCMS (M + 1) = 375.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.47 (m, 11 H) 1.56 (s a., 2 H) 1.70 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 2.32 (d, J=12.98 Hz, 1 H) 2.44 - 2.48 (m, 2 H) 2.70 - 2.88 (m, 1 H) 3.81 - 3.96 (m, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 5.32 (s a., 1 H) 5.77 (s, 1 H) 12.08 (s a., 1 H).

Etap 2: Síntesis de 2-(9-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 45

25 Al compuesto intermedio **44** (675 mg, 1.80 mmol) en ACN (50 mL), bajo una atmósfera inerte, se añadieron DIPEA (1.55 mL, 9.03 mmol, 5 eq.) y POCl₃ (0.5 mL, 5.41 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 2 días.

30 La mezcla de reacción se co-evaporó con tolueno dos veces y se disolvió en una cantidad mínima de ACN y luego se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo. El precipitado resultante se agitó durante 30 minutos y se filtró.

35 La mezcla se disolvió en diclorometano y se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto pegajoso pardo como compuesto intermedio **45** (741 mg, 89 % puro, rendimiento 93 %). El producto bruto se utilizó como tal para la siguiente etapa.

LCMS (M + 1) = 393.

Etap 3: Síntesis de 2-(9-morfolino-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 46

El compuesto intermedio **45** (741 mg, 89% puro, 1.68 mmol) se disolvió en THF (15 mL). Se añadió morfolina (5 eq., 0.74 mL, 8.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 día, y después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3 x 50 mL) y una vez con salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El producto bruto se trituró entonces en agua y se filtró para dar compuesto intermedio **46** (450 mg, 92 % puro, rendimiento de 60 %) en forma de un polvo verde.

LCMS (M + 1) = 444.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.45 (m, 11 H) 1.49 - 1.62 (m, 2 H) 1.70 - 1.85 (m, 1 H) 2.29 (d, J=11.22 Hz, 1 H) 2.75 - 3.03 (m, 3 H) 3.57 (s a., 4 H) 3.69 - 3.81 (m, 4 H) 3.82 - 3.98 (m, 3 H) 4.63 (s, 2 H) 5.42 (s a, 1 H) 6.15 (s, 1 H).

Etapa 4: Síntesis de 9-morfolino-2-(piperidin-2-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **47**

A una disolución de compuesto intermedio **46** (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (0.09 mL, 1.13 mmol 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y luego se evaporó a presión reducida y se disolvió en agua. La capa acuosa se basificó con una disolución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*, dando compuesto intermedio **47** (60 mg, 85 % puro, rendimiento de 77 %) en forma de un polvo pardo pálido.

LCMS (M + 1) = 344.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 3 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 2.85 (t, J=5.72 Hz, 2 H) 3.04 - 3.10 (m, 1 H) 3.35 - 3.39 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 4 H) 3.80 (t, J=4.62 Hz, 4 H) 3.84 - 3.91 (m, 2 H) 4.44 - 4.51 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H).

Etapa 5: Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida **P28**

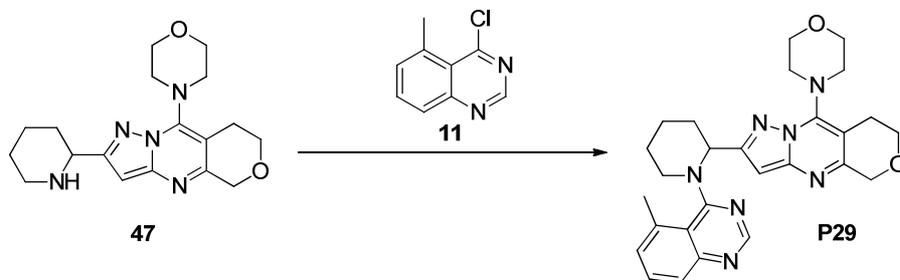
A una disolución de compuesto intermedio **47** (150 mg, 0.437 mmol) en DMF seca (4 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico (120.2 mg, 0.524 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.151 mL, 0.874 mmol, 2 eq.) y HATU (249 mg, 0.66 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió bruscamente con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera (3 x 20 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (9/1).

La fracción de producto se concentró y recristalizó en DIPE/ACN (3/1), dando compuesto **P28** (35 mg, 100 % puro, rendimiento de 14 %) en forma de cristales blancos.

LCMS (M + 1) = 555.

¹H RMN (320K, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.01 (s, 1 H) 1.46 - 1.69 (m, 4 H) 1.90 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.38 (m, 4 H) 2.41 (s, 1 H) 2.85 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.51 - 3.64 (m, 4 H) 3.73 - 3.84 (m, 3 H) 3.89 (t, J=5.45 Hz, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.48 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.72 (s a., 1 H).

Síntesis de 2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **P29**



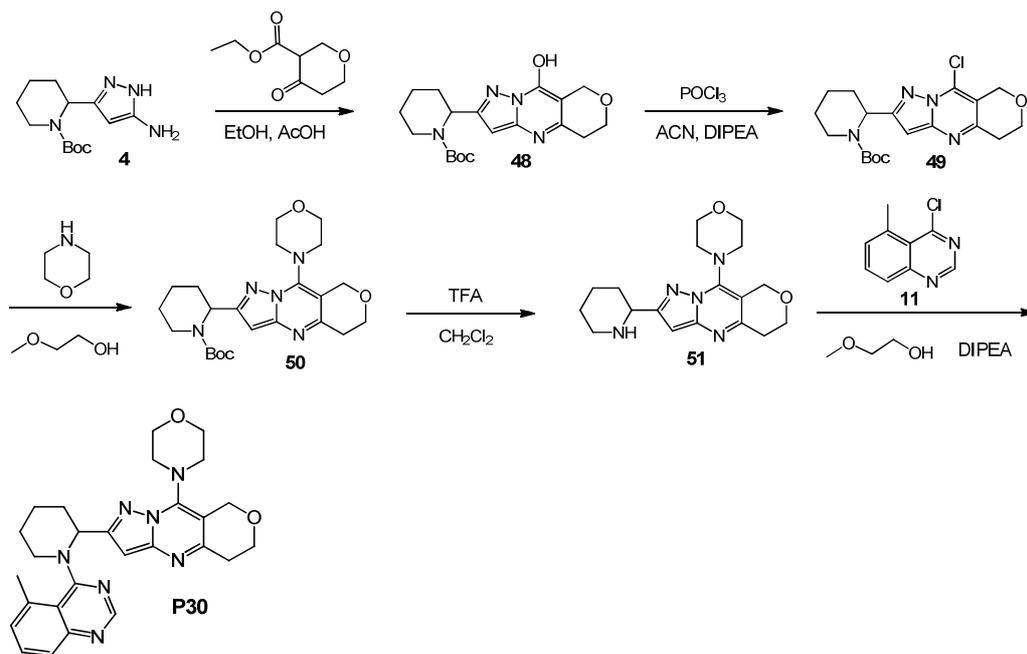
A una disolución de compuesto intermedio **47** (300 mg, 0.87 mmol) en 2-metoxietanol (10 mL), se añadieron 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (246 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq.) y DIPEA (0.45 mL, 2.62 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 días, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El precipitado se filtró. El sólido se disolvió en DCM y se lavó dos veces con una disolución saturada de bicarbonato de sodio.

La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en ACN para dar el compuesto **P29** (136 mg, 100 % puro, rendimiento de 32 %) en forma de cristales blancos.

LCMS (M + 1) = 486.

5 ^1H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59 (s a., 1 H) 1.71 (s a., 2 H) 1.88 (s a., 1 H) 2.30 (s a., 2 H) 2.80 - 2.85 (m, 2 H) 2.88 (s a., 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 4 H) 3.55 (d, J=10.34 Hz, 2 H) 3.73 (d, J=4.18 Hz, 4 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 5.62 (s a., 1 H) 6.09 (s a., 1 H) 7.34 (d, J=5.94 Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 2 H) 8.49 (s a., 1 H).

10 **Síntesis de 2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina P30**



Etapa 1: Síntesis de 2-(9-hidroxi-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 48

20 A una disolución de compuesto intermedio **4** (2 g, 7.2 mmol) en etanol (100 mL) se añadieron 4-oxotetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de metilo (2.4 g, 15 mmol, 2.1 eq.) y ácido acético (4.1 mL, 10 eq.) La disolución se agitó durante 4 horas a reflujo. La disolución se concentró luego *in vacuo* y se trituroó en diisopropil-éter. El sólido se separó mediante filtración y se secó en una estufa para dar compuesto intermedio **48** (1.95 g, 72 %) en forma de un polvo blanco.

25 LCMS m/z = 375 (M+H)⁺

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 - 1.38 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.48 - 1.63 (m, 2 H) 1.64 - 1.77 (m, 1 H) 2.31 (d, J=13.64 Hz, 1 H) 2.69 (s, 2 H) 2.72 - 2.85 (m, 1 H) 3.79 - 3.96 (m, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 5.31 (s a, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H)

Etapa 2: Síntesis de 2-(9-cloro-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 49

35 A una disolución de compuesto intermedio **48** (1.5 g, 4 mmol) y DIPEA (3.4 mL, 20 mmol, 5 eq.) en acetonitrilo (50 mL) se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, oxiclورو de fósforo (3.7 mL, 40 mmol, 10 eq.). La mezcla resultante se calentó luego a 70°C y se agitó durante 16 horas. La disolución se concentró *in vacuo* y se co-evaporó con tolueno dos veces. El producto bruto se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con disolución (sat.) de NaHCO₃. Los componentes orgánicos reunidos se secaron con MgSO₄ anhidro, se separaron mediante filtración y se concentraron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **49** (2.1 g, 97 %, 73% puro) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

40 LCMS m/z = 393 (M+H)⁺

Etapa 3: Síntesis de 2-(9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **50**

5 A una disolución de compuesto intermedio **49** (2.1 g, 73% puro, 2.6 mmol) en 2-metoxietanol (80 mL) se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, la morfolina (1.2 mL, 13 mmol, 5 eq.). La mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 16 horas, la disolución se concentró *in vacuo* y se diluyó con EtOAc (100 mL). La disolución se lavó con disolución sat. de NaHCO₃ y los componentes orgánicos reunidos se secaron con MgSO₄, se separaron mediante filtración, se concentraron *in vacuo* y se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente partiendo de 0 % a 10 % de MeOH y DCM para dar compuesto intermedio **50** en forma de un aceite (1.7 g, 97%, 70% de pureza) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 444 (M+H)⁺

Etapa 4: Síntesis de 9-morfolino-2-(piperidin-2-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **51**

15 A una disolución de compuesto intermedio **50** (1.7 g, 70% de pureza, 3.8 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió TFA (0.88 mL, 11.5 mmol, 3 eq.) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La disolución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La disolución se ajustó luego a pH = 7 con disolución saturada de Na₂CO₃. Los componentes orgánicos reunidos se recogieron, se secaron con MgSO₄ anhidro, se separaron mediante filtración y se concentraron *in vacuo* para dar compuesto intermedio **51** (800 mg, 60 %) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 344 (M+H)⁺

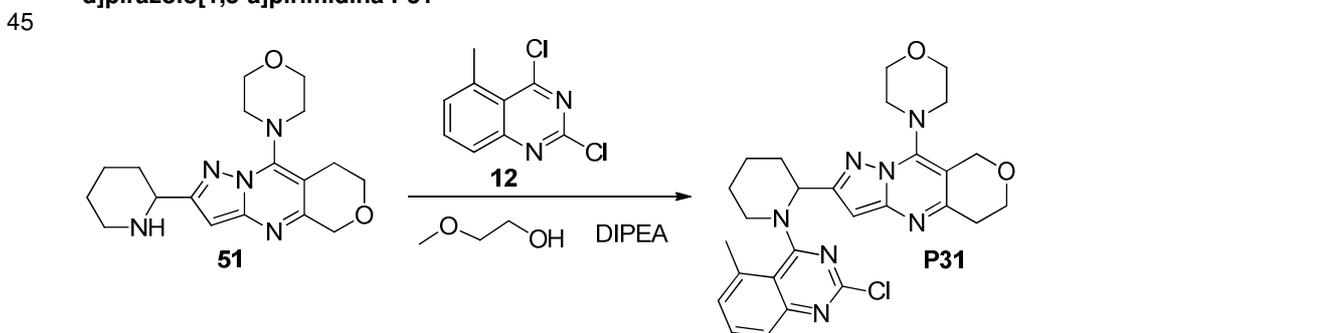
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 - 1.63 (m, 4 H) 1.78 - 1.87 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.67 - 2.77 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 2 H) 3.03 - 3.11 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 4 H) 3.81 - 3.87 (m, 1 H) 3.98 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H)

Etapa 5: Síntesis de 2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **P30**

30 A una disolución de compuesto intermedio **51** (130 mg, 0.37 mmol) en 2-metoxi-etanol (20 mL) se añadieron a temperatura ambiente DIPEA (0.2 mL, 1.13 mmol, 3 eq.) y 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (100 mg, 0.5 mmol, 1.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 hora. Después de la concentración *in vacuo*, el producto bruto se purificó mediante HPLC para dar compuesto **P30** (80 mg, 43%) en forma de un sólido blanco.

LCMS m/z = 486 (M+H)⁺

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 - 1.65 (m, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 2.75 - 2.89 (m, 5 H) 3.33 - 3.39 (m, 4 H) 3.40 - 3.46 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 4 H) 3.93 - 4.00 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 5.62 (s, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.35 (d, *J*=6.38 Hz, 1 H) 7.54 - 7.68 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H)

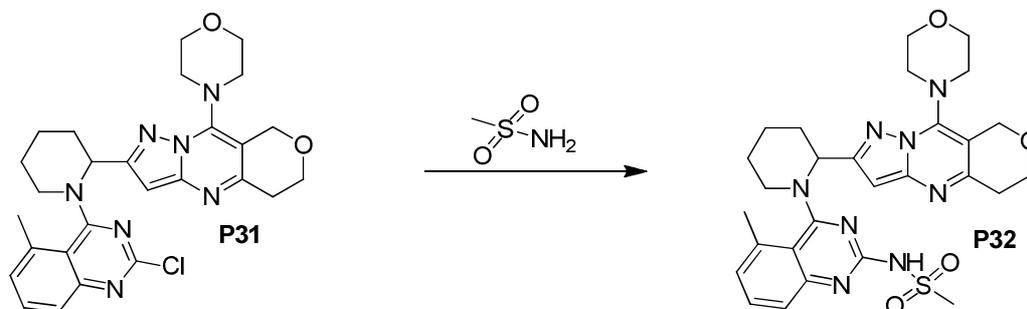
Síntesis de 2-(1-(2-cloro-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina **P31**

50 A una disolución de compuesto intermedio **51** (30 mL) en un tubo sellado se añadieron, a temperatura ambiente, DIPEA (0.8 mL, 4.8 mmol, 3 eq.) y 2,4-dicloro-5-metilquinazolina **12** (930 mg, 2.4 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó durante 2 horas. La disolución se concentró luego *in vacuo*, se diluyó con diclorometano (80 mL) y se lavó con disolución de NaHCO₃. Los componentes orgánicos reunidos se secaron con MgSO₄, se separaron mediante filtración y se concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó luego en HPLC para dar el compuesto **P31** (250 mg, 30 %) en forma de un sólido blanco.

55 LCMS m/z = 520 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.67 (m, 1 H) 1.72 (s a., 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.19 - 2.40 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.91 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 4 H) 3.52 - 3.76 (m, 6 H) 3.99 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 5.68 (s a., 1 H) 6.20 (s a., 1 H) 7.36 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.66 (t, *J*=7.90 Hz, 1 H)

5 **Síntesis de N-(5-metil-4-(2-(9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida P32**

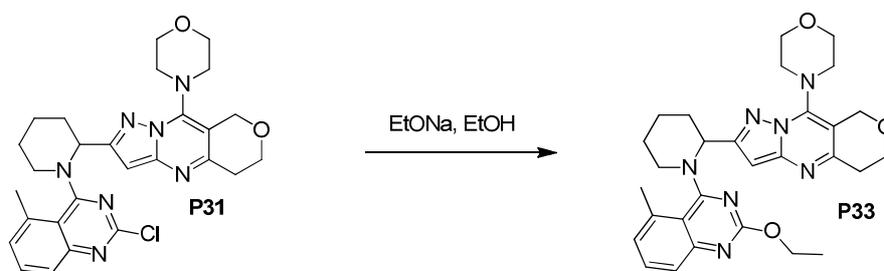


10 A una disolución de compuesto **P31** (80 mg, 0.15 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió metanosulfonamida (30 mg, 0.3 mmol, 2 eq.), carbonato de cesio (125 mg, 0.385 mmol, 2.5 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (44 mg, 0.07 mmol, 0.5 eq.) y acetato de paladio (17 mg, 0.07 mmol, 0.5 eq.) en un vial de microondas. La disolución se calentó hasta 110°C en un reactor de microondas durante 10 minutos. La disolución se filtró sobre dicalita, se concentró *in vacuo* y se purificó sobre HPLC para dar compuesto **P32** (25 mg, 28 %) en forma de un sólido blanco.

15 LCMS *m/z* = 579 (M+H)⁺

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 1.66 - 1.78 (m, 2 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.17 - 2.34 (m, 1 H) 2.39 - 2.46 (m, 1 H) 2.70 (s a., 3 H) 2.95 (s a., 5 H) 3.40 - 3.49 (m, 4 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.72 - 3.77 (m, 4 H) 3.81 - 3.89 (m, 1 H) 3.97 - 4.02 (m, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.02 (s a., 1 H) 6.27 (s a., 1 H) 7.09 - 7.13 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H).

25 **Síntesis de 2-(1-(2-etoxi-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidina P33**

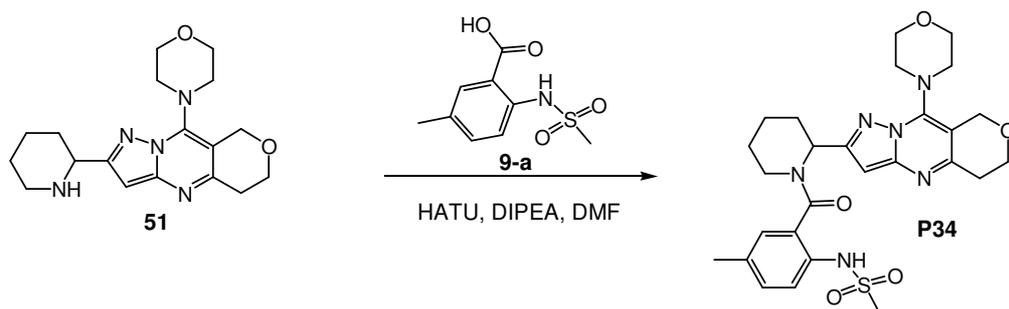


30 A una disolución de compuesto **P31** (100 mg, 0.192 mmol) en etanol (5 mL) se añadió etóxido de sodio (0.36 mL, 0.961 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano y metanol para dar compuesto **P33** (30 mg, 30%).

35 LCMS *m/z* = 530 (M+H)⁺

40 ¹H RMN (420 K, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 (t, *J*=1.00 Hz, 3 H) 1.55 - 1.66 (m, 1 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.89 (t, *J*=6.05 Hz, 2 H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 4 H) 3.97 (t, *J*=6.05 Hz, 2 H) 4.37 (c, *J*=6.90 Hz, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 5.47 - 5.56 (m, 1 H) 6.14 (s a., 1 H) 7.13 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 7.52 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H)

Síntesis de N-(4-metil-2-(2-(9-morfolino-6,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidina-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida P34

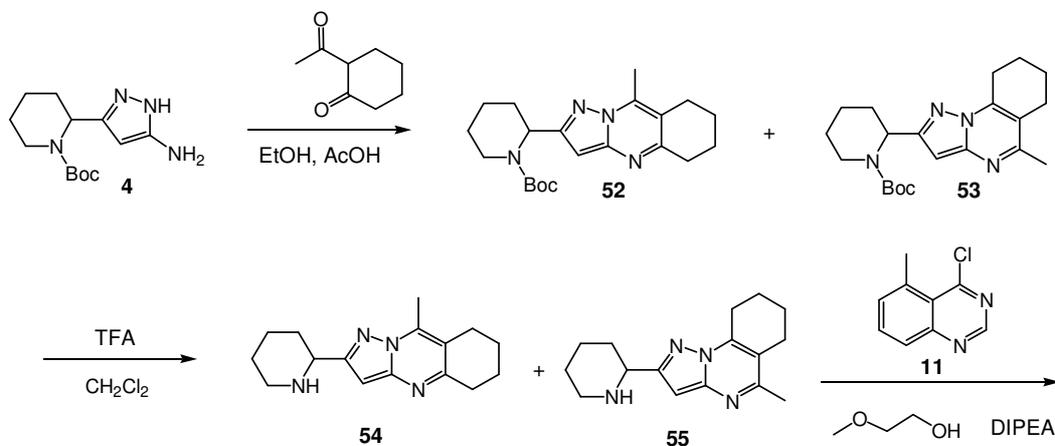


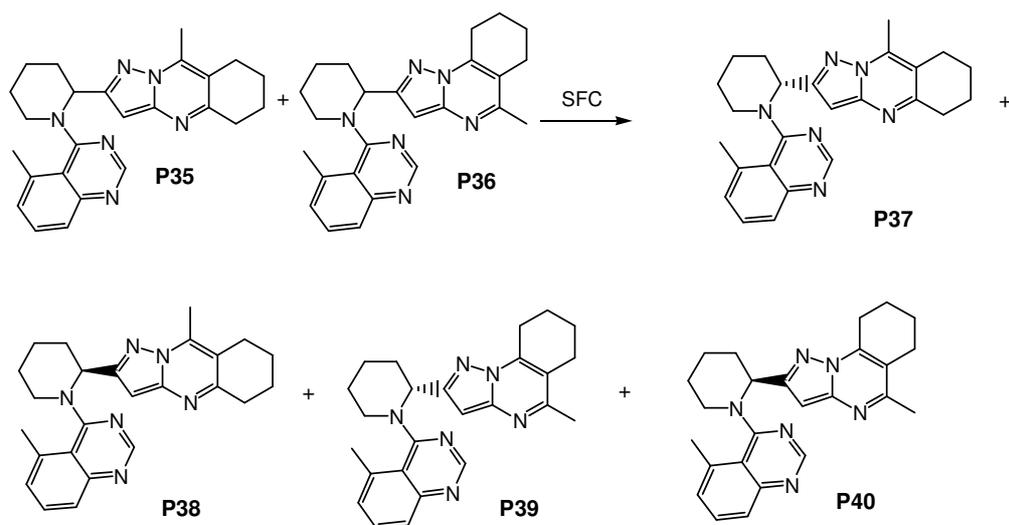
A una disolución del compuesto intermedio **51** (100 mg, 0.262 mmol) en DMF seca (4 mL) se añadieron ácido 2-(metanosulfonamido)-5-metil-benzoico **9-a** (72 mg, 0.31 mmol, 1.2 eq.), DIPEA (0.13 mL, 0.786 mmol, 3 eq.) y HATU (200 mg, 0.52 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se enfrió bruscamente con agua, se extrajo con diclorometano y se lavó con salmuera (3 x 20 mL). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El producto bruto se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de DCM puro a DCM/MeOH (9/1), para proporcionar el compuesto **P34** (50 mg, 34 %) en forma de un polvo blanco.

LCMS (M + 1) = 556.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 320K) δ ppm 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.29 - 2.35 (m, 1 H) 2.89 - 2.94 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.48 - 3.53 (m, 3 H) 3.76 - 3.81 (m, 4 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 3.99 (t, J=6.20 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 5.61 - 5.69 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 8.13 - 8.30 (m, 1 H)

Síntesis de 9-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolinaP35 y 5-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]quinazolinaP36





Etapa 1: Síntesis de 2-(9-metil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **52 y 2-(5-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo **53****

5 A una disolución de compuesto intermedio **4** (1.5 g, 5.6 mmol) en etanol (100 mL) se añadieron 2-acetilciclohexanona (0.85 ml, 6.73 mmol, 1.2 eq.) y ácido acético (3.2 ml, 10 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a reflujo. La disolución se concentró luego *in vacuo* y se trituroó en diisopropil-éter. El sólido se separó mediante filtración y se secó en una estufa para dar la mezcla de compuesto intermedio **52** y compuesto intermedio **53** (2 g, 96 %).

LCMS $m/z = 371 (M+H)^+$

15 **Etapa 2: Síntesis de 9-metil-2-(piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolina **54** y 5-metil-2-(piperidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]quinazolina **55****

20 A una disolución de la mezcla de compuesto intermedio **52** y compuesto intermedio **53** (2 g, 5.4 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadió TFA (2.6 ml, 27 mmol, 10 eq.) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se ajustó luego a pH = 7 con disolución saturada de Na_2CO_3 . Los componentes orgánicos reunidos se recogieron, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se separaron mediante filtración y se concentraron *in vacuo* para proporcionar la mezcla de compuesto intermedio **54** y compuesto intermedio **55** (1900 mg) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS $m/z = 271 (M+H)^+$

25 **Etapa 3: Síntesis de 9-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[5,1-b]quinazolina **P35** y 5-metil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazolo[1,5-a]quinazolina **P36****

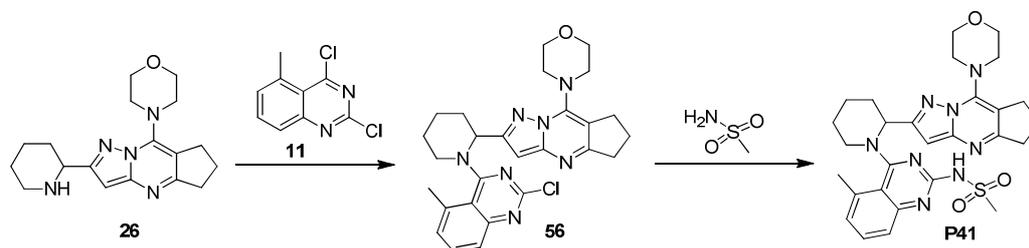
30 A una disolución de la mezcla de compuesto intermedio **54** y compuesto intermedio **55** (1800 mg, 3.32 mmol) en 2-metoxianol (40 ml) se añadieron a temperatura ambiente DIPEA (0.86 ml, 5 mmol, 3 eq.) y 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (100 mg, 0.5 mmol, 1.3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 horas. Después de la concentración *in vacuo* el producto bruto (1.4 g, 50% puro, la relación de **P35/P36** es 60/40) se purificó mediante HPLC para dar la mezcla de compuesto **P35** y compuesto **P36** en forma de una mezcla racémica que se purificó adicionalmente mediante SFC para obtener los compuestos puros en cuanto a los enantiómeros **P37** (120 mg, 20%), **P38** (122 mg, 21%), **P39** (80 mg, 15%) y **P40** (83 mg, 16%).

LCMS $m/z = 413 (M+H)^+$

40 **P35** : 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.50 (s a., 1 H), 1.58 - 1.72 (m, 2 H), 1.73 - 1.90 (m, 6 H), 2.12 - 2.35 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.62 (s a., 4 H), 2.71 (s a., 2 H), 2.79 (s a., 2 H), 2.86 (s, 3 H), 5.67 (s a., 1 H), 6.11 (s a., 1 H), 6.01 - 6.19 (m, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 1 H), 7.47 - 7.62 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H)

45 **P36** : 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.51 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 6 H), 2.16 - 2.34 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.56 - 2.69 (m, 7 H), 2.86 (s, 3 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 5.68 (s a., 1 H), 6.13 (s a., 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H)

Síntesis de N-(5-metil-4-(2-(8-morfolino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida P41



5 Etapa 1: Síntesis de 4-(2-(1-(2-cloro-5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-8-il)morfolina 56

10 El compuesto intermedio **26** (500 mg, 1.37 mmol) se disolvió en 2-metoxietanol (25 mL). Después se añadieron 2,4-dicloro-5-metilquinazolina **11** (1.46 g, 3.43 mmol, 2.5 eq.) y DIPEA (0.71 mL, 4.12 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas y luego se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó dos veces con una disolución saturada de carbonato de sodio. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto intermedio **56** (160 mg, 23 %).

15 LCMS (M + 1) = 505.

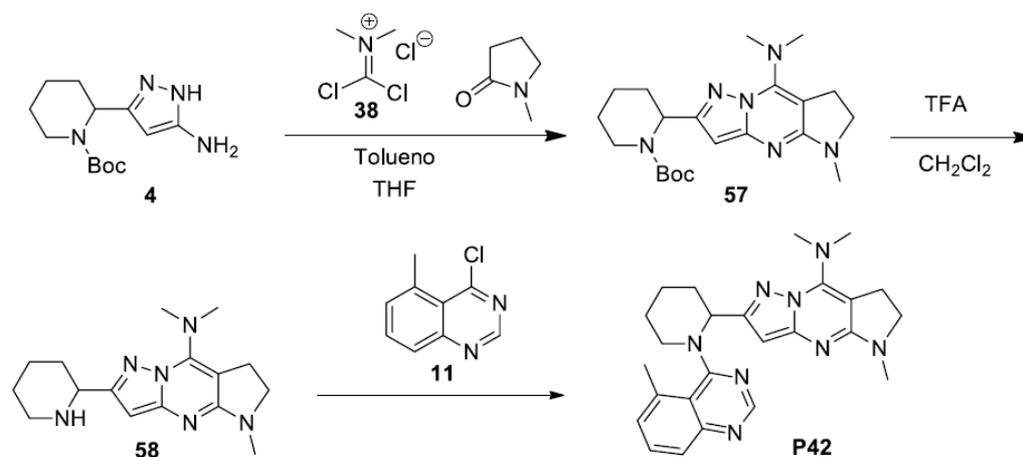
Etapa 2: N-(5-metil-4-(2-(8-morfolino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-il)quinazolin-2-il)metanosulfonamida P41

20 Compuesto intermedio **56** (150 mg, 0.298 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL) en un tubo sellado. Después se añadieron metanosulfonamida (56.6 mg, 0.59 mmol, 2 eq.), Cs₂CO₃ (242 mg, 0.74 mmol, 2.5 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (51.6 mg, 0.089 mmol, 0.3 eq.) y acetato de paladio (20 mg, 0.089 mmol, 0.3 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C en el microondas durante 10 minutos. Luego la mezcla se filtró sobre decalite y se aclaró con DCM. La disolución se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa, dando el compuesto **P41** (40 mg, 25%).

LCMS (M + 1) = 563.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm RMN: 1.58 - 1.70 (m, 1 H) 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.84 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 2.40 - 2.48 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.88 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.12 (t, J=7.25 Hz, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 5 H) 3.77 - 3.82 (m, 4 H) 3.88 (m, J=11.35 Hz, 1 H) 6.00 (m, J=3.62 Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 7.14 (d, J=7.31 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.12 Hz, 1 H) 7.49 - 7.61 (m, 1 H) 9.97 - 11.23 (m, 1 H)

35 **Síntesis de N,N,5-trimetil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-amina P42**



40 Etapa 1: Síntesis de 2-(8-(dimetilamino)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo 57

Una disolución de cloruro de (diclorometileno)dimetilamonio **38** (3.6 g, 22.5 mmol) se disolvió en tolueno (75 mL) y se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (1.084 mL, 11.3 mmol, 0.5 eq.) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La disolución se calentó a 80°C y se agitó durante 1 hora hasta que se observó una disolución de color rojo. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota a una disolución de compuesto intermedio **4** (1.5 g, 5.6 mmol, 0.25 eq.) en DMF (20 mL) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración *in vacuo* el producto bruto se extrajo con EtOAc (200 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (100 mL) y los componentes orgánicos reunidos se concentraron *in vacuo* y se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente partiendo de 0 % a 10 % de MeOH y DCM para dar compuesto intermedio **57** (530 mg, 20%, pureza de 82%) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 401 (M+H)⁺

Etapa 2: Síntesis de N,N,5-trimetil-2-(piperidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-amina **58**

A una disolución de compuesto intermedio **57** (530 mg, 1.08 mmol) en DCM (30 mL) se añadió TFA (0.41 mL, 5.4 mmol, 5 eq.) y la disolución se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró *in vacuo* y se ajustó a pH = 7 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo después con DCM (100 mL) y los componentes orgánicos reunidos se secaron con MgSO₄, se separaron mediante filtración y se concentraron *in vacuo*, dando el compuesto intermedio **58** (320 mg, 88%, 90% de pureza) que se utilizó como tal en la siguiente etapa.

LCMS m/z = 301 (M+H)⁺

Etapa 3: Síntesis de N,N,5-trimetil-2-(1-(5-metilquinazolin-4-il)piperidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[2,3-d]pirimidin-8-amina **P42**

A una disolución de compuesto intermedio **58** (320 mg, 0.95 mmol) en 2-metoxi-etanol (50 mL) se añadió 4-cloro-5-metilquinazolina **11** (513 mg, 1.4 mmol, 1.5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 16 horas, la disolución se concentró *in vacuo* y se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó tres veces con disolución de Na₂CO₃. Los componentes orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se separaron mediante filtración y se purificaron sobre HPLC para dar el compuesto **P42** (35 mg, 9%).

LCMS m/z = 443 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 420 K) δ ppm 1.44 - 1.60 (m, 1 H) 1.61 - 1.75 (m, 2 H) 1.84 - 1.98 (m, 1 H) 2.13 - 2.31 (m, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.04 (s, 6 H) 3.08 - 3.15 (m, 2 H) 3.46 - 3.66 (m, 4 H) 5.49 - 5.59 (m, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H)

B. Ejemplos farmacológicos

B.1 Actividad antivírica

Se llenaron placas de microtitulación de fondo transparente de 384 pocillos negros (Corning, Ámsterdam, Países Bajos) mediante expulsión de gota acústica usando el dispositivo de manipulación de líquidos Echo (Labcyte, Sunnyvale, California). Se transfirieron 200 nL de disoluciones madre de compuesto (DMSO al 100%) a las placas de ensayo. Se realizaron 9 diluciones en serie de 4 veces de compuesto, creando por cuadrante la misma concentración de compuesto. Se inició el ensayo mediante adición de 10 µL de medio de cultivo a cada pocillo (medio RPMI sin rojo de fenol, FBS inactivado por calor al 10%, gentamicina al 0.04% (50 mg/mL)). Todas las etapas de adición se realizan usando un dispensador Multidrop (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). A continuación, se añadió virus rgRSV224 (MOI = 1) diluido en medio de cultivo a las placas. El virus rgRSV224 es un virus modificado por ingeniería que incluye un gen de GFP adicional (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13) y se obtuvo una licencia del NIH (Bethesda, MD, EE. UU.). Finalmente, se sembraron en placas 20 µL de una suspensión de células HeLa (3,000 células/pocillo). En cada prueba se incluyeron controles de medio, infectados por virus y de infección simulada. Los pocillos contenían un 0.05% de DMSO en volumen. Se incubaron las células a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Tres días tras la exposición a virus, se cuantificó la replicación viral midiendo la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM desarrollado en las propias instalaciones (Tibotec, Beerse, Bélgica). Se definió la CE50 como la concentración inhibitoria al 50% para la expresión de GFP. En paralelo, se incubaron compuestos durante tres días en un conjunto de placas de microtitulación de 384 pocillos blancas (Corning) y se determinó la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa midiendo el contenido de ATP de las células usando el kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. Se definió la CC50 como la concentración al 50% para la citotoxicidad.

Tabla B-1: datos antiviricos e índice de selectividad

Compuesto	pCE ₅₀ HELA	VSR	TOX pCC50	HELA	Compuesto	pCE ₅₀ HELA	VSR	TOX pCC50	HELA
P1	8.75		4.4		P22	6.55		4.6	
P2	7.88		4.3		P23	7.18		4.6	
P3	9.25		4.5		P24	5.02		4.8	
P4	6.78		4.7		P25	6.33		4	
P5	6.56		4.6		P26	8.8		4.4	
P6	5.92		4.8		P27	8.69		4.3	
P7	8.22		4.2		P28	6.45		4.6	
P8	6.79		4.5		P29	5.43		4	
P9	7.87		4.3		P30	6.55		4	
P10	6.05		4.6		P31	6.02		4.9	
P11	6.17		4.7		P32	7.26		4	
P12	7.12		4.4		P33	6.09		4.4	
P13	6.14		4.7		P34	7.68		4.6	
P14	7.39		4.3		P35	6.11		4.6	
P15	8.75		4.6		P36	6.01		4.6	
P16	6.39		4		P37	5.11		4.4	
P17	7.01		4.6		P38	6.79		4.6	
P18	5.41		4.3		P39	5.55		4.9	
P19	7.71		4.3		P40	6.7		4.7	
P20	7.64		4.2		P41	6.64		4	
P21	6.15		4.6		P42	7.78		4.6	

C. Ejemplos de composición proféticos

- 5 “Ingrediente activo”, tal como se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de Fórmula (I), a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a los solvatos y a las formas estereoquímicamente isoméricas y los tautómeros del mismo.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

10

C.1. Comprimidos

Ingrediente activo	5 a 50 mg
15 Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
20 Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Fécula de pata	hasta 200 mg

- 25 En este Ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

C.2. Suspensión

30

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contiene 1-5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 mL.

C.3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1.5% en peso de un principio activo de la invención en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

C.4. Pomada

40

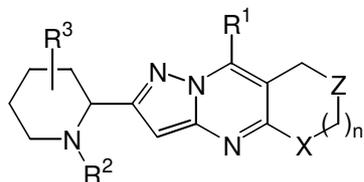
ES 2 711 334 T3

	Principio activo	de 5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
5	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
10	Agua	hasta 100 g

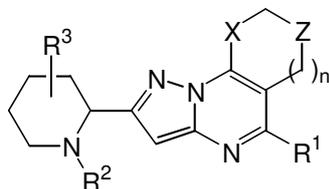
En este Ejemplo, el ingrediente activo puede ser reemplazado por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I-a) o de fórmula (I-b), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en donde



(I-a)



(I-b)

n es un número entero 0, 1 o 2;

X es CH₂, O, CH₂O o NR⁴, en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo;

Z es CH₂, O o NR⁴, en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo;

y al menos uno de X o Z es CH₂;

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo¹;

heterociclilo¹ es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino; en donde cada uno de los heterociclilo¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, halo, trifluorometilo, alquil C₁₋₄oxicarbonilo, amino, alquil C₁₋₄aminocarbonilo o alquil C₁₋₄sulfonilamino;

R² es fenil-(CO)-, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄Oxi o alquil C₁₋₄sulfonilamino;

o R² es un heterociclo bicíclico seleccionado de cinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo, en donde dicho heterociclo bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄Oxi y alquil C₁₋₄sulfonilamino; y

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o halo;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

n es un número entero 0, 1 o 2;

X es CH₂, O, CH₂O o NR⁴, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₄;

Z es CH₂, O o NR⁴, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₄;

y al menos uno de X o Z es CH₂;

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino o heterociclilo¹;

heterociclilo¹ es pirrolidino o morfolino;

R² es fenil-(CO)-, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄sulfonilamino;

o R² es un heterociclo bicíclico seleccionado de cinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo, en donde dicho heterociclo bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, trifluorometilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄Oxi y alquil C₁₋₄sulfonilamino;

R³ es hidrógeno;

o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 0; y X es CH₂ y Z es CH₂.
- 5 4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 1; y X es CH₂ y Z es CH₂.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 2; y X es CH₂ y Z es CH₂.
- 10 6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 0; y X es CH₂ y Z es O.
7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 1; y X es CH₂ y Z es O.
- 15 8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es heterociclilo¹; n es 2; y X es CH₂ y Z es O.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), en donde R¹ es di(alquil C₁₋₄)amino; n es 1; y X es NR⁴, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₄ y Z es CH₂.
- 20 10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-a), R¹ es alquilo C₁₋₄; n es 1; y X es CH₂ y Z es CH₂.
- 25 11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula (I-b), en donde R¹ es alquilo C₁₋₄; n es 1; y X es CH₂ y Z es CH₂.
12. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 30 13. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como un medicamento.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso en el tratamiento de una infección por el virus sincitial respiratorio.