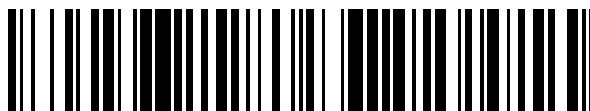


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 695**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015 PCT/IB2015/053975**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181747**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15733899 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3149001**

54 Título: **Nuevos Derivados de Pirazolo Pirimidina y su uso como inhibidores de MALT1**

30 Prioridad:

28.05.2014 EP 14170408

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

24.01.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

PISSOT SOLDERMANN, CAROLE;

QUANCARD, JEAN;

SCHLAPBACH, ACHIM;

SIMIC, OLIVER;

TINTELNOT-BLOMLEY, MARINA y

ZOLLER, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 738 695 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

Nuevos Derivados de Pirazolo Pirimidina y su uso como inhibidores de MALT1

5 La presente invención describe nuevos derivados de pirazolo-pirimidina que están generalmente interactuando con la actividad proteolítica y/o autoproteolítica de MALT1 y, en particular, que pueden inhibir dicha actividad. La presente invención describe, además, la síntesis de dichos nuevos derivados de pirazolo-pirimidina, su uso como un medicamento, especialmente al interactuar con la actividad proteolítica y/o autoproteolítica de MALT1.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a su uso en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades o trastornos, particularmente enfermedades o trastornos relacionados con MALT1. Esto puede incluir, pero no se limita a trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico o afecciones vasculíticas, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, tales como leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, linfoma no Hodgkin y otros linfomas de células B.

15 Antecedentes de la invención

20 El papel esencial de MALT1 (proteína 1 de la translocación del linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa) para influir en las respuestas inmunes se describe en numerosas publicaciones. Por ejemplo, Rudi Beyaert et al. (documento WO 2009/065897) describen determinados compuestos como inhibidores de la actividad proteolítica y/o autoproteolítica de MALT1.

25 Estudios en ratones deficientes en BCL10 y MALT 1 parecen sugerir su papel esencial en la cascada de señalización de los receptores de antígeno al factor de transcripción NFκB. Además, translocaciones cromosómicas que conducen a la sobre-expresión de BCL10 y MALT 1, o que crean la proteína de fusión constitutivamente activa API2-MALT1, parecen proporcionar una activación de NFκB no controlada e independiente del estímulo. Se han descrito inhibidores de la actividad proteolítica de MALT1 con actividad en modelos de linfoma preclínico (Vincendeau et al. Int. J. Hematol. Oncol. 2013, 2, 409).

30 Además, determinadas publicaciones parecen sugerir el importante papel de MALT1 y su función proteolítica en las cascadas de señalización activadas por receptores de células innatos, tales como los receptores de Dectina, y en las cascadas de señalización activadas por receptores acoplados a la proteína G en muchos tipos de células.

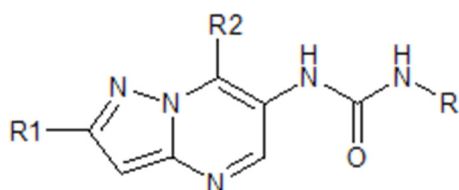
35 Por consiguiente, parece haber un deseo de descubrir y desarrollar potentes inhibidores de MALT1 que comprendan valiosas propiedades farmacológicas.

Sumario de la invención

40 La presente invención describe nuevos derivados de pirazolo-pirimidina de acuerdo con la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como potentes inhibidores de MALT1 que, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades o trastornos, particularmente enfermedades o trastornos relacionados con MALT1. Esto puede incluir, pero no se limita a trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico o afecciones vasculíticas. Además, puede incluir enfermedades alérgicas, enfermedades de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o afecciones causadas por hipersensibilidad y anafilaxia retardada o de tipo inmediato, rechazo agudo o crónico del trasplante o enfermedad de injerto frente a huésped, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, incluyendo leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, linfoma no Hodgkin y otros linfomas de células B.

45 Más particularmente, en la realización 1, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

50



(I)

en donde

55 R1 es halógeno, ciano, o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halógeno;
 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino o alcoxi C₁-C₆ -alquilo C₁-C₆, y/o dos de dichos sustituyentes opcionales, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de

4 - 6 miembros anillado o espirocíclico que comprende 1-2 átomos de O; fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, que puede estar opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo; Rg; o N,N-di-

5 Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

10 R es fenilo independientemente sustituido dos o más veces con Ra, 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb, 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc, o 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; en donde

15 Ra, independientemente uno de otro, es halógeno; ciano, -COOalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con amino anillo, alquilo C₁-C₆,opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo;

20 y/o dos Ra, junto con los átomos del anillo al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 2 átomos de N, estando cualquiera de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ u oxo;

25 Rb, Rc y Rd, independientemente entre sí, son halógeno; oxo hidroxilo; ciano alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquilC₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde

30 Rh es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.

30 Descripción Detallada de la Invención

En su realización más amplia (realización 1), la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe anteriormente en la sección Sumario de la invención.

35 La realización 2 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es halógeno;

R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde

40 Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R es 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb, 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc, o 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; y

45 Rb, Rc y Rd son como se definen en la realización 1.

La realización 3 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es ciano;

50 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde

Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R es 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb, 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc, o 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; y

55 Rb, Rc y Rd son como se definen en la realización 1.

La realización 4 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halógeno;

60 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde

Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R es 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb, 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc, o 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; y

65 Rb, Rc y Rd son como se definen en la realización 1.

- La realización 5 se refiere a un compuesto de la realización 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es cloro, y los sustituyentes restantes son como se definen allí.
- 5 La realización 6 se refiere a un compuesto de la realización 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es cloro; R es 2-piridilo independientemente sustituido una o más veces con Rb, y los sustituyentes restantes son como se definen en la realización 2.
- 10 La realización 7 se refiere a un compuesto de la realización 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es cloro; R es 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc; y los sustituyentes restantes son como se definen en la realización 2.
- 15 La realización 8 se refiere a un compuesto de la realización 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es cloro; R es 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; y los sustituyentes restantes son como se definen en la realización 2.
- 20 La realización 9 se refiere a un compuesto de la realización 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; y los sustituyentes restantes son como se definen en la realización 4.
- 25 La realización 10 se refiere a un compuesto de la realización 1, 5, 6, 7, 8 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el halógeno independientemente de su presencia se selecciona de fluoro y cloro.
- 30 La realización 11 se refiere a un compuesto de la realización 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es fluoro.
- La realización 12 se refiere a un compuesto de la realización 1, 4 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es alquilo C₁, opcionalmente sustituido con fluoro.
- 35 La realización 13 se refiere a un compuesto de la realización 1, 4 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es metilo.
- La realización 14 se refiere a un compuesto de la realización 5, 6, 7, 8 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los sustituyentes Rb, Rc y/o Rd, independientemente entre sí, son halógenos; ciano; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; o un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo.
- 40 La realización 15 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es halógeno, ciano, o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halógeno; R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido, una o más veces, con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, o dos de dichos sustituyentes opcionales, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 - 6 miembros anillado o espirocíclico que comprende 1 - 2 átomos de O; fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; un heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo; Rg; o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo;
- 45 en donde Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo; R es fenilo independientemente sustituido dos o más veces con Ra; en donde Ra, independientemente uno de otro, es halógeno; ciano -COOalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con N- mono- o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo;
- 50 y/o
- 55
- 60

dos Ra, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de N, estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ u oxo.

5 La realización 16 se refiere a un compuesto de la realización 1 o 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
R1 es halógeno;
R es fenilo independientemente sustituido dos o más veces con Ra; en donde
Ra, independientemente uno de otro, es halógeno; ciano, -COOalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆, opcionalmente
10 sustituido con fluoro o un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N, heterocíclico que está
opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N,
estando dicho anillo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxí, o
con N- mono- o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo, y
los sustituyentes restantes son como se definen en la realización 1.

15 La realización 17 se refiere a un compuesto de la realización 15 o 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es cloro.

20 La realización 18 se refiere a un compuesto de la realización 15 o 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es fluoro.

La realización 19 se refiere a un compuesto de la realización 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es metilo.

25 La realización 20 se refiere a un compuesto de la realización 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es ciano.

La realización 21 se refiere a un compuesto, en particular de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de

30 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea;
(R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
35 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metil propil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
(S)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
(S)-1-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cianopiridin-3-il) urea;
(S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
40 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil) pirazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea;
(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)urea;
3-cloro-5-(3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) ureido) benzoato de (S)-metilo;
1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
45 1-(2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metilciclopropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
1-(2-cloro-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) urea;
1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)urea;
50 1-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
1-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
1-(5-cloro-1-metil-6-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
55 1-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) urea;
1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
1-(3-cloro-4-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(2-cloro-7-isopropil pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
1-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
60 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(3,5-dicloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)urea;
1-(5-cloro-2-oxoindolin-7-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea;
1-(5-cloro-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
65 1-(7-(terc-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea;
1-(7-(sec.-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea

- 1-(2-cloro-7-(2-metiltetrahidrifuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 (R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluoro-metil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-ciclobutilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxi-etoxi)-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 5 (S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)-etil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxi-etoxi)-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,4-dioxan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 10 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)urea;
 (R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(metoxiifenil)metil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 15 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metoximetil) ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metoxifenil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 20 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidrofuran-3-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(metoximetil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 25 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(isopropoximetil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(furan-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,3-dimetoxipropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 30 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(benciloxi)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 2-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de
 terc-butilo;
 1-(7-(3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 35 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)-N,N-dimetil pirazolo [1,5-a]pirimidina-7-carboxamida;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 40 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metoximetil) ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 45 1-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-(dimetilamino) etoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 50 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il) meti)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metilpiperidin-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-((R)-2-metoxi-propoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 55 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(5-metiltetrahidrofuran-2-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino) ciclopropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-(metoximetil) tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 60 il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(difluorometil) piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-7-(1-metoxietil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 65 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-ciano-7-(1-metoxi-etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;

- 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((1R,2R)-1,2-dimetoxi-propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 5 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 10 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-cianopiridin-4-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetil-amino) ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 15 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 20 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
- 25 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-2-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 30 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 2-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 35 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metil-1-(metil-amino)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
- 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxi etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea; y
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea.
- 40 La realización 22 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 R1 es fluoro;
 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde
- 45 Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;
 R es 2-piridilo sustituido una o más veces con Rb; y
 Rb, independientemente uno de otro, es halógeno; oxo hidroxilo; ciano; alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquil C₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; un anillo heteroanillo de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxi, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde
- 50 Rh es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.
- 55 La realización 23 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 R1 es fluoro;
 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde
- 60 Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;
 R es 3-piridilo sustituido una o más veces con Rc; y
- 65 Rc, independientemente uno de otro, es halógeno; oxo; hidroxilo; ciano; alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquil C₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o

fenilo; un anillo heteroarilo de 5 -6 miembros que tiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo; o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde

5 Rh es un heterociclilo de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.

La realización 24 se refiere a un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es fluoro;

10 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde

Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

15 R es 4-piridilo sustituido una o más veces con Rd; y

Rd, independientemente uno de otro, es halógeno; oxo; hidroxilo; ciano; alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquil C₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde

20 Rh es un heterociclilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.

La realización 25 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 24 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La realización 26 se refiere a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

30 También se describe un método para modular la actividad de MALT1 en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La realización 28 se refiere a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento, en particular para uso como un medicamento que actúa como un inhibidor de MALT1.

Definiciones

40 Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo C₁-C₆" se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene hasta 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo y similares.

45 Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilenos C₁₋₆" se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado divalente totalmente saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los términos "alquilenos C₁₋₄", "alquilenos C₁₋₃" y "alquilenos C₁₋₂" deben interpretarse en consecuencia. Ejemplos representativos de alquilenos C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno y *n*-hexileno.

50 Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un alquil-O, en donde alquilo se define en la presente anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Típicamente, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono o 1 a 2 átomos de carbono.

55 Tal como se utiliza en la presente, el término alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno" se refiere a alquilo C₁-C₆ tal como se define arriba, que puede estar sustituido con uno o más halógenos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

60 Tal como se utiliza en la presente, la expresión "alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo" se refiere a alquilo C₁-C₆ tal como se define arriba, que puede estar sustituido con uno o más hidroxilo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y similares.

65 Tal como se utiliza en la presente, "di alquil C₁₋₆ amino" se refiere a un resto de la fórmula -N(R_a)-R_a, en que cada R_a es un alquilo C₁₋₆, que puede ser igual o diferente, tal como se definió anteriormente. En analogía al mismo, el término

"monoalquil C₁₋₆ amino" se refiere a un resto de la fórmula -N(H)-R_a, en que R_a es un alquilo C₁₋₆, que puede ser el mismo o diferente, como se definió anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente, el término " cicloalquilo C₃-C₆ " se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. A cicloalquilo también se le puede aludir como un anillo carbocíclico y viceversa, adicionalmente se refiere al número de átomos de carbono presentes. A menos que se proporcione lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono en el anillo o entre 3 y 4 átomos de carbono en el anillo. Grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo; y puede referirse, en particular, a cloro; y también puede referirse, en particular, a fluoro.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico que, a menos que se indique lo contrario, está saturado o parcialmente saturado y es preferiblemente un anillo monocíclico o un anillo policíclico (en el caso de un anillo policíclico, particularmente un anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico) ; y tiene de 3 a 24, más preferiblemente de 4 a 16, lo más preferiblemente de 5 a 10 y lo más preferiblemente 5 o 6 átomos en el anillo; en donde uno o más, preferiblemente uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos en el anillo son un heteroátomo (los átomos en el anillo restantes son carbono). El anillo de unión (es decir, el anillo que se conecta a la molécula) tiene preferiblemente 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos en el anillo. El término heterociclilo excluye heteroarilo. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. Los heterociclos pueden incluir anillos condensados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1, 4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

Un heterociclilo sustituido es un grupo heterociclilo sustituido independientemente con 1 -4, tal como uno, o dos, o tres, o cuatro sustituyentes.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 miembros (*p. ej.*, monociclo de 5-7 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillos de 5-7 miembros. Grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5- 1, 2, 4-triazolilo, 4- o 5-1, 2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático se condensa a uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilo, en que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftoridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- benzisoquinolínilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 - u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4- o 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6- imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9- benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1H-pirrololo[1,2-b][2]benzazapínilo. Grupos heteroarilo condensados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes.

Tal como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la parte del anillo. Típicamente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono. Además, el término "arilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático único, o múltiples anillos aromáticos que se condensan juntos. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido con 1 -5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, alquenil C₁-C₄oxi, alquinil C₁-C₄oxi, halógeno, alquil C₁-C₄carbonilo, carboxi, alcoxi C₁-C₄carbonilo, amino, alquil C₁-C₄amino, di-alquil C₁-C₄amino, alquil C₁-C₄aminocarbonilo, di-alquil C₁-C₄aminocarbonilo,

alquil C₁-C₄carbonilamino, alquil C₁-C₄carbonil(alquil C₁-C₄)amino, sulfonilo, sulfamólo, alquilsulfamólo, alquil C₁-C₄aminosulfonilo, en que cada uno de los grupos hidrocarbonados antes mencionados (*p. ej.*, residuos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi) pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más residuos seleccionados independientemente en cada aparición de halógeno, hidroxilo o grupos alquilo C₁-C₄.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión una piridina o un piridilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, *p. ej.*, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, se refiere a una respectiva hidroxipiridina o hidroxipiridilo y puede incluir su forma tautomérica tal como una respectiva piridona o piridon-ilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término piridina o piridilo opcionalmente sustituido con oxo, *p. ej.*, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, se refiere a una respectiva piridona o piridon-ilo y puede incluir su forma tautomérica, tal como una respectiva hidroxipiridina o hidroxipiridilo, siempre que dicha forma tautomérica pueda obtenerse. Piridina o piridilo opcionalmente sustituido con oxo puede referirse, además, a una respectiva piridina-N-óxido o piridil-N-óxido.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sal" o "sales" se refiere a una sal por adición de un ácido o por adición de una base de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen, en particular, "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, *p. ej.*, sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfosulfonato, cloruro/hidrocioruro, cloroteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, maiato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno-fosfato/dihidrógeno-fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y de metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto de carácter básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, este tipo de sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar *p. ej.*, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en esta memoria, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ²H y ¹³C. Compuestos marcados

isotópicamente de este tipo son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinéticos (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único. (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de tejidos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de TEP o SPECT. Generalmente se pueden preparar compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento en la semivida in vivo o menores requerimientos de dosis o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede estar definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada uno de los átomos de deuterio designados de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada uno de los átomos de deuterio designados), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de conformidad con la invención, incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, *v.g.* D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptadores de enlaces hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Formadores de co.cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona, además, cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (*p. ej.*, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, como conocerían los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad encimática o proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o demorar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por MALT1, o (ii) asociada con la actividad de MALT1, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de MALT1; o (2) reducir o inhibir la actividad de MALT1; o (3) reducir o inhibir la expresión de MALT1; o (4) modificar los niveles de proteína de MALT1. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de MALT1, o reducir o inhibir la expresión de MALT1 parcial o completamente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Generalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (*p. ej.*, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares, En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "inhibir", "inhibición" o la expresión "que inhibe(n)" se refieren a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, o trastorno o enfermedad, o a una disminución significativa en la actividad de base de una actividad o un proceso biológicos.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, el término "tratar", la expresión "que trata(n)" o el término "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o frenar o reducir el desarrollo de una enfermedad o de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, «tratar», «que tratan» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (*p. ej.*, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*p. ej.*, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.
- 10 Tal como se utiliza en la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, desde el punto de vista médico o en calidad de vida con dicho tratamiento.
- 15 Tal como se utiliza en la presente, el término "un", "una", "el" y "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse de modo que cubran tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o claramente contradicho por el contexto.
- 20 Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (*p. ej.* "tal/es como") proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación al alcance de la invención que por lo demás se reivindica.
- 25 Cualquier átomo asimétrico (*p. ej.*, carbono o similar) del o de los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico, o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (Z) o *trans* (E).
- 30 Por consiguiente, según se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de sus posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o sus mezclas.
- 35 Todas las mezclas de isómeros resultantes se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- 40 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o compuestos intermedios se puede resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, *p. ej.*, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto de carácter ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, *p. ej.*, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *p. ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido O,O'-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, *p. ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando una fase quiral estacionaria.
- 45 Por otra parte, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, *p. ej.*, agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.
- 50 Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño, formar polimorfos.
- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, pero no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, pero no exclusivamente, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes
- 60
- 65

lubricantes o agentes tamponadores convencionales así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes, *p. ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, *p. ej.*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, *p. ej.*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, *p. ej.*, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden tener un recubrimiento de película o un recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en el área.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un soporte adecuado. Los portadores adecuados para la administración transdérmica incluyen solventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para facilitar el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones adecuadas para aplicación tópica, *p. ej.*, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, *p. ej.*, para administración por aerosol o similares. Dichos sistemas de administración tópica serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, *p. ej.*, para el tratamiento del cáncer de piel, *p. ej.*, para uso profiláctico en cremas para protección solar, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuadas para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Según se usa en este documento, una aplicación tópica también se puede aplicar a una inhalación o una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde una presentación de inhalador de polvo seco o un rociador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un rociador, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

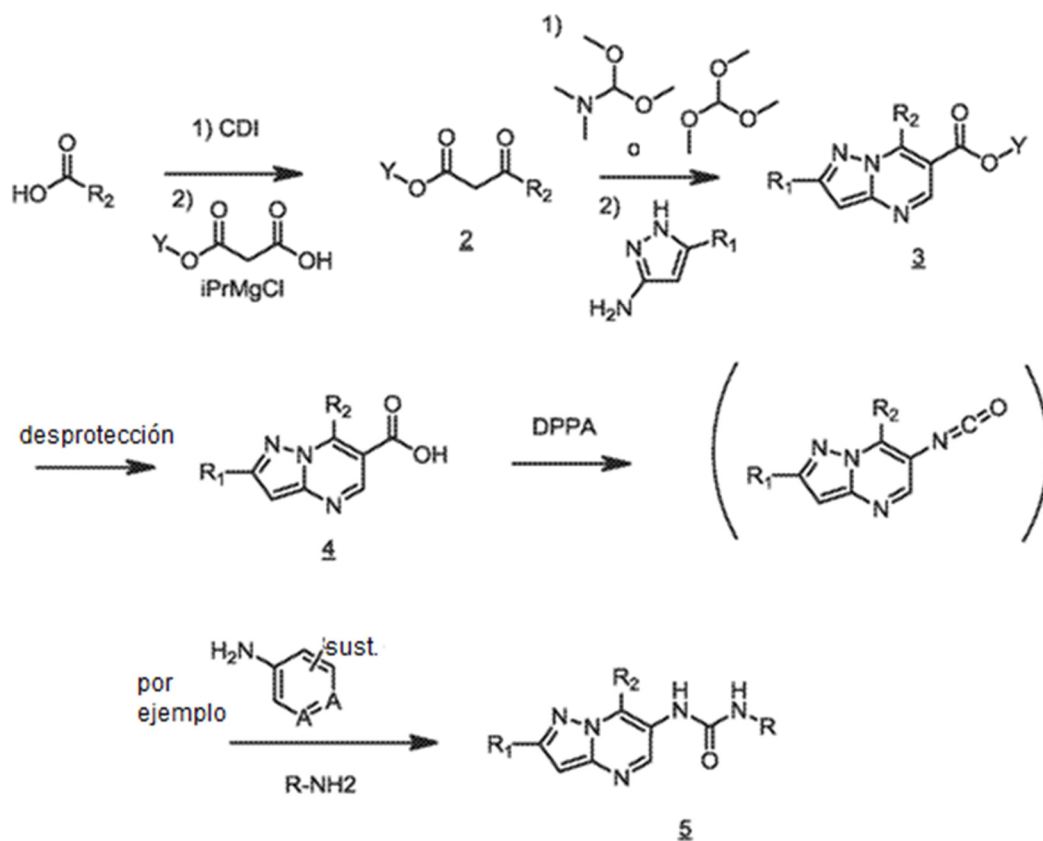
La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

5 Composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de humedad baja. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p. ej., viales), envases de blíster y envases de tiras.

La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Agentes de este tipo, a los que se alude en la presente como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

Síntesis de los compuestos de la presente invención.

20 La síntesis de los compuestos de la invención se realiza tal como se esboza en el Esquema 1:

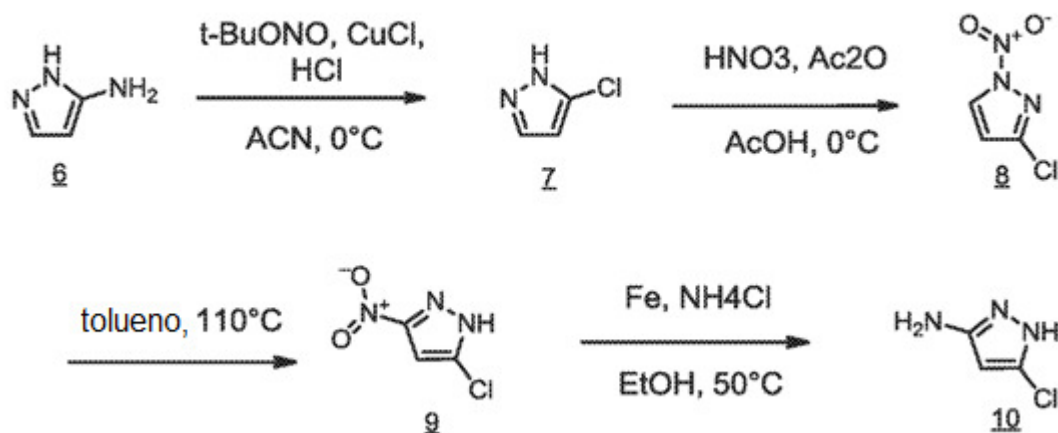


(Esquema 1)

25 El tratamiento de un ácido activado, p. ej., activado como una imidazolidina, con el dianión de un mono-éster de malonato, se proporciona después del tratamiento del β-cetoéster 2. La condensación con un equivalente de C1, p. ej., dimetilformamida-dimetilacetal u ortoformiato de trietilo, seguido de ciclo-condensación con aminopirazoles en un disolvente orgánico, tal como etanol a temperatura elevada proporciona las pirazolo-pirimidinas 3 sustituidas. En caso de que se utilice ácido quiral en la etapa 1, dependiendo del patrón de sustitución, puede producirse una racemización parcial durante la secuencia de reacción. En este caso, el producto final se puede purificar hasta una alta pureza enantiomérica mediante cromatografía quiral, tal como se muestra en el ejemplo 119.

30 La desprotección del éster proporciona el ácido 4. El reordenamiento de Curtius del ácido 4 proporciona un isocianato intermedio que puede reaccionar con una anilina o aminopiridina apropiada en una reacción en un recipiente para formar los productos finales.

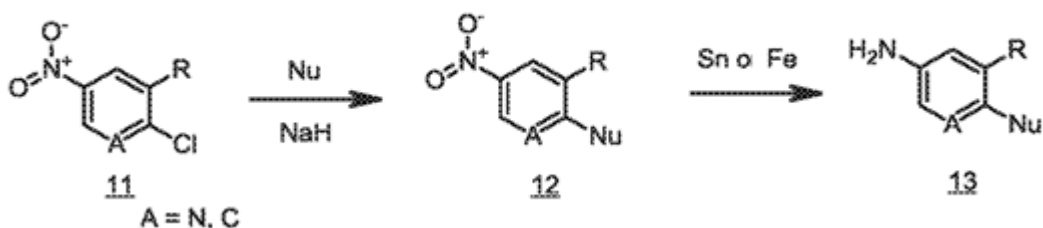
La síntesis de aminopirazoies, tales como 3-amino-5-cloropirazol se puede realizar de la siguiente manera (Esquema 2):



(Esquema 2)

- 5 El tratamiento de aminopirazol en condiciones de Sandmeyer proporciona 3-cloropirazol. La nitración proporciona el N-nitropirazol, que tras el calentamiento se transpone para formar el 3-cloro-5-nitropirazol deseado. La reducción del grupo nitro, utilizando hierro, estaño o cloruro de estaño, proporciona finalmente el 3-amino-5-cloropirazol 10 deseado.

Las anilinas y aminopiridinas utilizadas en esta invención pueden prepararse utilizando la siguiente ruta:

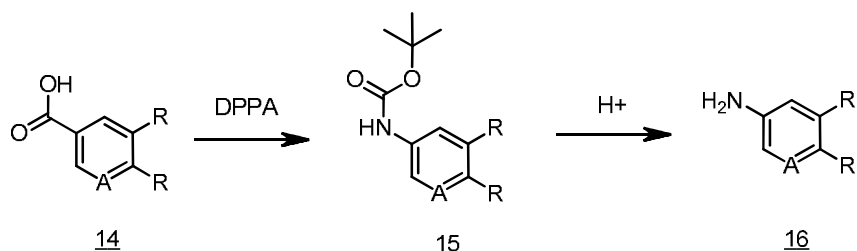


10

(Esquema 3)

- 15 Un para-nitro-clorobenceno sustituido o p-nitrocloropiridina se trata con un nucleófilo en un disolvente inerte tal como DMF, para dar el producto de sustitución 12. El nucleófilo en este caso puede ser alcoholes, aminas, lactamas o heterociclos desprotonados, p. ej. el anión de 1,2,3 triazol. Finalmente, la reducción del sustituyente nitro utilizando estaño o hierro en medios ácidos proporciona los derivados aminofenilo o aminopiridilo 13 deseados.

Alternativamente, se pueden preparar anilinas o aminopiridinas a través de la transposición de Curtius de ácidos arílicos adecuados (Esquema 4):



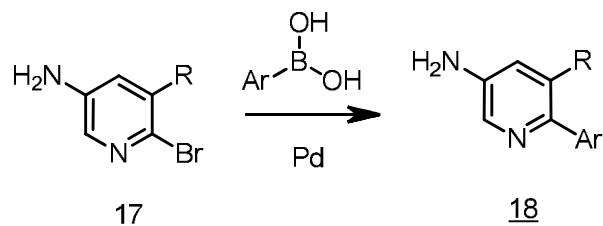
A = C/N

20

(Esquema 4)

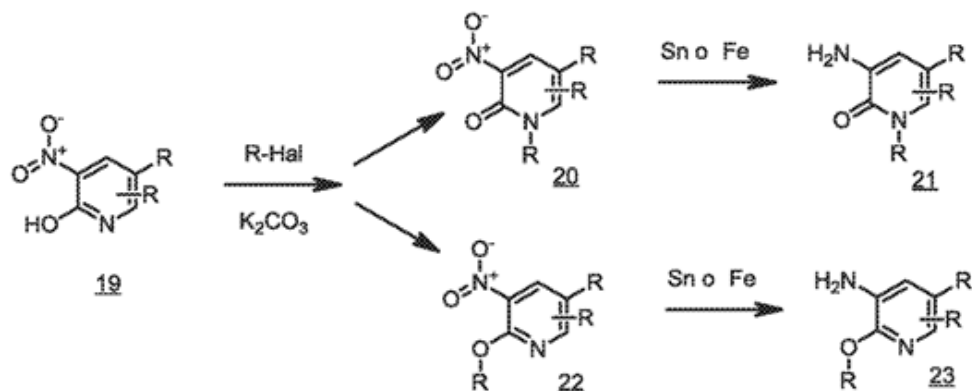
- 25 El tratamiento del ácido 14 con difenil fosforil azida y la base en t-butanol proporciona el compuesto amino protegido con i-butoxi-carbonilo 15, que puede desprotegerse en condiciones ácidas utilizando HCl o TFA para dar la anilina/aminopiridina 16 deseada.

Determinadas aminopiridinas y anilinas se pueden preparar por acoplamiento catalizado con paladio de un haluro de arilo con un ácido borónico de acuerdo con el Esquema 5:



(Esquema 5)

5 Piridonas de esta invención se preparan generalmente a través de la alquilación de hidroxipiridinas (Esquema 6):



(Esquema 6)

10 El tratamiento de una hidroxipiridina 19 con una base, p. ej., carbonato de potasio y un haluro de alquilo, conduce a la formación de la piridona 20 y la alcóxipiridina 22. Dependiendo del patrón de sustitución de los reaccionantes, se puede lograr la selectividad hacia uno u otro producto de reacción. Después de la separación de los productos, cada uno de los compuestos puede reducirse utilizando métodos estándar de reducción mediada por hierro o estaño para proporcionar las aminopiridonas 21, así como las amino-alcóxipiridinas 23.

15 Sección Experimental

Abreviaturas

20	Ac ₂ O	anhídrido acético
	AcOEt	acetato de etilo
	AcOH	ácido acético
	Boc ₂ O	carbonato de di-terc-butilo
	bs	singlete ancho
	BuLi	n-butil-litio
25	CaCl ₂	cloruro de calcio
	CCl ₄	tetracloruro de carbono
	CDI	carbonildiimidazol
	CHCl ₃	cloroformo
	CH ₃ CN	acetonitrilo
30	CO ₂	dióxido de carbono
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	d	doblete
	DAST	fluoruro de dietilamino azufre
	DCE	1,2-dicloroetano
35	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenil fosforil azida
	Et ₂ O	dietiléter
40	Et ₃ N	triethylamina
	EtOH	etanol

ES 2 738 695 T3

	h	hora
	HCl	ácido clorhídrico
	hept	hepteto
	H ₂ O	agua
5	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	HCHO	formaldehído
	HCOOH	ácido fórmico
	HNO ₃	ácido nítrico
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
10	HV	alto vacío
	iPrOH	isopropanol
	IST	International Sorbent Technology (suministrador)
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KNO ₃	ácido nitroperoxoso de potasio
15	KOH	hidróxido de potasio
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	LiCl	cloruro de litio
	LiOH	hidróxido de litio
20	mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MeI	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
	MnO ₂	dióxido de manganeso
	m	multiplete
25	M	molar
	min	minuto
	N	normal
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
30	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaIO ₄	periyodato de sodio
35	NaOH	hidróxido de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón vegetal
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
40	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	pTsOH	ácido para-toluenosulfónico
	q	cuadruplete
	TA	temperatura ambiente
45	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	t	triplete
	TBME	terc-butilmetil éter
50	tBuOH	terc-butanol
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UPLC	Cromatografía Líquida de Ultra Resolución
55	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Métodos analíticos

Métodos UPLC

60

Método B1: Fast 4: Waters UPLC; columna: Acquity HSS T3 1.8 µm, 2.1*50 mm, a 60°C, Eluyente A: H₂O + HCOOH al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH₃CN + HCOOH al 0.04 %, Gradiente: 10 a 95 % de B en 1.5 min, Caudal: 1 ml/min.

65

Método B2: Method LCMS_2_MIN_FINAL_ANALYSIS: Waters UPLC; columna: Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1*50 mm, a 60°C, Eluyente A: H₂O + HCOOH al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH₃CN + HCOOH al 0.04 %, Gradiente: 5% a 98% de B en 1.4 min, Caudal: 1 ml/min.

Método B3: Method LCMS_2_MIN_MONITORING: Waters UPLC; columna: Ascentis Expresse C18 2.1 x 30 mm, 2.7 µm, a 60°C, Eluyente A: H₂O + TFA al 0.05 %, B: CH₃CN + TFA al 0.04 %, Gradiente: 2% a 98% de B en 1.4 min, Caudal: 1 ml/min.

Método B4: Método LCMS_SHORT: Waters UPLC; columna: Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 µm, a 35°C, Eluyente A: H₂O + TFA al 0.1 %, B: CH₃CN + TFA al 0.1 %, Gradiente: 5% a 100% de B en 1.5 min, Caudal: 0,6 ml/min.

Método B5: Method LCMS_2_MIN_POLAR: Waters UPLC; columna: Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1*50 mm, a 50°C, Eluyente A: H₂O + HCOOH al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH₃CN + HCOOH al 0.04 %, Gradiente: 2% a 98% de B en 1.4 min, Caudal: 1,2 ml/min.

Método B6: Método LCMS_SPECTRA: Waters UPLC; columna: Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1*50 mm, a 50°C, Eluyente A: H₂O + HCOOH al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH₃CN + HCOOH al 0.04 %, Gradiente: 5% a 98% de B en 1.4 min, Caudal: 1,2 ml/min.

Método B7: Method LCMS_10_MIN: Waters UPLC Acquity; columna: Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1*50mm, a 60°C, Eluyente A: H₂O + HCOOH al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, B: CH₃CN + HCOOH al 0.04 %, Gradiente: 5% a 98% de B en 9.4 min, Caudal: 1 ml/min.

Métodos de HPLC

Método C1: HPLC Acid QC: Waters X-Bridge C18, 2.5 µm, 3*50 mm, a 40°C, Eluyente A: H₂O + TFA al 0.1%; B: CH₃CN +TFA al 0.1%. Gradiente 10 a 98% de B en 8.6 min mantener 1.4 min, Caudal: 1,4 ml/min.

Método C2: Ácido Fast: Waters X-Bridge C18, 2.5 µm, 3*30 mm, a 40°C, Eluyente A: agua + TFA al 0.1%; B: CH₃CN+TFA al 0.1%. Gradiente 10 a 98% de B en 3 min mantener 0.5 min, Caudal: 1,4 ml/min.

Método GC/MS

Método D1: Cromatógrafo de gases Finnigan Focus GC (Thermo Electron Corporation) Analizador de Masas de Cuadrupolo Simple, EI, columna Zebron ZB-5ms, 15 mm, 0.25 mm D.I., 0.25 µm grosor de la película, 5% de polisilileno, 95% de poldimetilsiloxano.

Métodos de Preparación

Método A1: HPLC, Waters Sunfire C18 OBD, 5 µm, 30*100 mm, Eluyente A: H₂O+TFA al 0.1%, B: CH₃CN +TFA al 0.1%.
Método A2: HPLC, Waters X-Bridge C18 OBD, 5 µm, 30*100 mm, Eluyente A: H₂O+ NH₄OH 7.3mM, B: CH₃CN+NH₄OH 7.3mM.

Método A3: Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, 5 µm, 40*250 mm, Eluyente A: H₂O+TFA al 0.1%, B: CH₃CN +TFA al 0.1%.

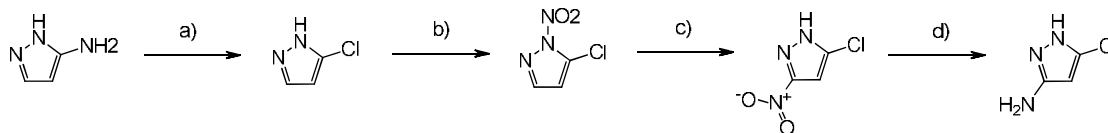
Método A4: HPLC, Waters X-Bridge C18 OBD, 10 µm, 19*150mm, Eluyente A: H₂O, B: CH₃CN.

Método A5: Thar SFC 200, elución con CO₂/MeOH con una de las siguientes columnas:

- Princenton PPU 250x30 mm, 100 Å, 5 µm,
- Princenton 4-EP 250x30 mm, 60 Å, 5 µm,
- Reprosil diNH₂ 250x30 mm, 100 Å, 5 µm,
- Princenton Silica 250x30 mm, 60 Å, 5 µm,
- Waters Atlantis Hilic Silica 250x30 mm, 5 µm.

Parte A: Síntesis de aminopirazoles

A1: 5-cloro-1H-pirazol-3-amina



a) 5-cloro-1H-pirazol

A una solución de 1H-pirazol-5-amina (23,6 g, 284 mmol) en CH₃CN (1 L) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron HCl (140 ml, 1,420 mmol, 32%) y cloruro de cobre (56,3 g, 568 mmol) a 0°C. Se añadió nitrito de isopentilo (80 ml, 568 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 días. Se añadió nitrito de isopentilo (20 ml, 0,5 eq) y la mezcla se agitó a TA durante otros 5.5 días. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hidróxido de amonio (1 L, 25%) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / TBME de 1:0 a 4:6) para proporcionar 5-cloro-1H-pirazol.. M/z = 103/105 [M+H]⁺, Rt = 0,48 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 13,00 (bs, 1H), 7,79 (t, 1H), 6,29 (t, 1H), Alcohol isoamílico: 4,28 (t, 1H), 3,41 (c, 2H), 1,30 (c, 2H), 0,85 (d, 6H).

b) 5-cloro-1-nitro-1H-pirazol

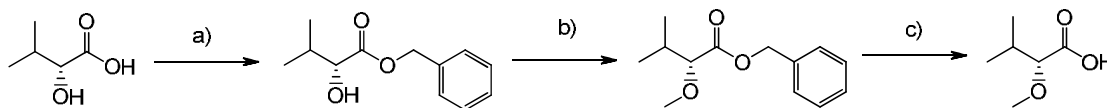
A una solución de 5-cloro-1H-pirazol (3,88 g, 35,2 mmol) en AcOH (5.10 ml, 89 mmol) se añadió gota a gota, a 0°C, HNO₃ acuoso al 90% (5.10 ml, 35.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Luego se añadió gota a gota Ac₂O (12.92 ml, 137 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y se añadieron AcOEt y Na₂CO₃ (33.6 g, 317 mmol). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar 5-cloro-1-nitro-1H-pirazol. M/z = 146/148 [M-H]⁻, Rt = 0,71 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 8,91 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

c) 5-cloro-3-nitro-1H-pirazol

En un autoclave se disolvió 5-cloro-1-nitro-1H-pirazol (5.44 g, 35.0 mmol) en anisol seco (70 ml) y se selló el reactor. La mezcla se calentó a 140°C durante 16 h. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. Al residuo se añadió hexano y la suspensión se trató con ultrasonidos y se trituró. El precipitado se filtró y se enjuagó con hexano para proporcionar 5-cloro-3-nitro-1H-pirazol. M/z = 146/148 [M-H]⁻, Rt = 0,60 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 7,29 (s, 1H).

d) 5-cloro-1H-pirazol-3-amina

A una solución de 5-cloro-3-nitro-1H-pirazol (4.345 g, 29.2 mmol) en MeOH (389 ml) se añadió cuidadosamente a TA HCl acuoso al 32% (57.3 ml, 583 mmol). Después de enfriar a 0°C, se añadió SnCl₂ (27.6 g, 146 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se evaporó a sequedad, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se añadió solución de NaOH ac. Al 30% hasta que el pH se volvió básico. Después de enfriar a 0°C durante la noche, las sales se filtraron a través de una almohadilla de celite y la torta se enjuagó con AcOEt y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío hasta sequedad para proporcionar 5-cloro-1H-pirazol-3-amina. M/z = 118/120 [M+H]⁺, Rt = 0,36 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm: 11,54 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,20 (s, 1H).

Parte B: Síntesis de compuestos de ácido carboxílico**B1: Ácido (R)-2-metoxi-3-metilbutanoico**

a) 2-hidroxi-3-metilbutanoato de (R)-bencilo

A ácido D-alfa-hidroxiisovalérico (5 g, 42.3 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió bromuro de bencilo (6.00 ml, 50.8 mmol) y DBU (6.38 ml, 42.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 64 h TA. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en AcOEt/agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 9/1) para proporcionar 2-hidroxi-3-metilbutanoato de (R)-bencilo. M/z = 209 [M+H]⁺, Rt = 0,95 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,46-7,29 (m, 5H), 5,35 (d, 1H), 5,14 (d, 2H), 3,87 (dd, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

b) 2-metoxi-3-metilbutanoato de (R)-bencilo

A 2-hidroxi-3-metilbutanoato de (R)-bencilo (7.8 g, 37.5 mmol) en THF (150 ml) a - 20°C se añadió NaH (1.80 g, 44.9 mmol, dispersión de aceite al 60%) y la mezcla se calentó a TA durante 30 min. Después de enfriar a 0°C, se añadió sulfato de dimetilo (4.26 ml, 44.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 117 h. La mezcla se enfrió bruscamente con Et₃N, se acidificó con HCl 1 N, la fase acuosa se extrajo con TBME y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano / AcOEt: 1/0 to 9/1) para proporcionar 2-metoxi-3-metilbutanoato de (R)-bencilo.

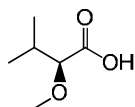
M/z = 223 [M+H]⁺, Rt = 1,15 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47-7,30 (m, 5H), 5,26-5,10 (m, 2H), 3,63 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,84 (d, 3H).

c) Ácido (R)-2-metoxi-3-metilbutanoico

A 2-metoxi-3-metilbutanoato de (R)-bencilo (3.4 g, 15.30 mmol) en AcOEt (100 ml) se añadió Pd/C (0.81 g, Pd al 10%). La mezcla se purgó con gas H₂ y la suspensión se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con

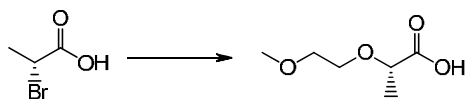
AcOEt y el disolvente se evaporó para proporcionar ácido (R)-2-metoxi-3-metilbutanoico. $M/z = 133 [M+H]^+$, $R_t = 0,54$ minuto (UPLC Método B2), 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,63 (s, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 0,91 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).

5 **B2: Ácido (S)-2-metoxi-3-metilbutanoico**



10 Ácido (S)-2-metoxi-3-metilbutanoico se preparó de manera análoga, tal como se describe en el procedimiento B1, utilizando ácido L-alfa-hidroxiisovalérico en lugar de ácido D-alfa-hidroxiisovalérico. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,6 (s, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,95 (dtd, 1H), 0,91 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).

B3: Ácido (S)-2-(2-metoxietoxi)propanoico

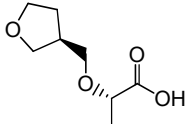


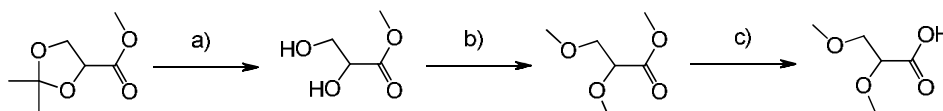
15 A una suspensión de NaH (3.19 g, 80 mm, dispersión de aceite al 60%) en DMF (60 ml) a 0°C se añadió 2-metoxietanol (2.75 ml, 34.8 mmol). Después de 30 min, se añadió ácido (R)-2-bromopropanoico (1.5 ml, 16.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se enfrió bruscamente con agua, se concentró y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-(2-metoxietoxi)propanoico. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,56 (bs, 1H), 3,92 (c, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 1,26 (d, 3H).

20

En analogía se prepararon los siguientes ácidos:

Nombre	Estructura	Datos analíticos
B4: ácido (R)-2-(2-metoxietoxi)propanoico		1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,60 (bs, 1H), 3,91 (c, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,25 (d, 3H).
B5: ácido (S)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)propanoico		1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,79-3,70 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,57 (s, 6H), 1,21 (d, 3H).
B6: ácido (S)-2-((R)-2-metoxipropoxi)propanoico		1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,92 (c, 1H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,05 (d, 3H).
B7: ácido (S)-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)propanoico		1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,59 (bs, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,69 (dd, 1H), 1,25 (d, 3H).
B8: ácido (S)-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)propanoico		1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,60 (bs, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,76-3,57 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,24 (d, 3H).
B9: ácido (S)-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)propanoico		1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,48 (bs, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,70 (c, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,53 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

B10: ácido (S)-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)propanoico		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12,50 (bs, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,71 (c, 1H), 3,59 (c, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).
---	---	---

B11: Ácido 2,3-dimetoxipropanoico5 **a) 2,3-dihidroxiopropanoato de metilo**

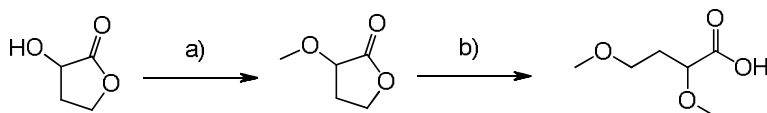
Una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (3 ml, 20.7 mmol) y HCl 1 N (25.9 ml, 25.9 mmol) en MeOH (40 ml) a TA se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt, la fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,3-dihidroxiopropanoato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 5,38 (d, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57-3,52 (m, 2H).

10 **b) 2,3-dimetoxipropanoato de metilo**

Una solución de 2,3-dihidroxiopropanoato de metilo (500 mg, 4.16 mmol), yoduro de metilo (5.21 ml, 83 mmol) y óxido de plata (9.65 g, 41.6 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante la noche a TA. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 0/1) para proporcionar 2,3-dimetoxipropanoato de metilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,02 (dd, 1H), 3,67 (d, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

20 **c) Ácido 2,3-dimetoxipropanoico**

A una solución de 2,3-dimetoxipropanoato de metilo (190 mg, 1.28 mmol) en THF (3 ml) se añadió NaOH (0.96 ml, 1.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2-3. La mezcla se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,3-dimetoxipropanoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,74 (bs, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

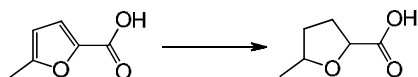
B12: Ácido 2,4-dimetoxibutanoico30 **a) 3-metoxidihidrofuran-2(3H)-ona**

Una solución de alfa-hidroxi-butirolactona (1.33 g, 13.03 mmol), yoduro de metilo (8.15 ml, 130 mmol) y óxido de plata (9.7 g, 41.9 mmol) en CHCl₃seco (43.4 ml) se agitó a 63°C durante 3h en ausencia de luz. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar 3-metoxidihidrofuran-2 (3H) -ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,31 (tdd, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,41 (d, 3H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H).

40 **b) Ácido 2,4-dimetoxibutanoico**

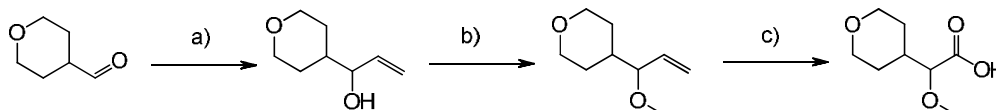
H₂SO₄(0.022 ml, 0.413 mmol) se añadió a una solución agitada de 3-metoxidihidrofuran-2 (3H)-ona (1.6 g, 13.78 mmol) y ortoformiato de trimetilo (2.92 g, 27.6 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en THF (28.3 ml), se añadió LiOH acuoso 2 M (8.50 ml, 17.0%) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. Se añadieron agua y AcOEt. La fase acuosa separada se acidificó con HCl 1 N a pH = 1, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fase (IST) y se evaporó para proporcionar ácido 2,4-dimetoxibutanoico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,74 (dd, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H).

50 **B13: Ácido 5-metiltetrahidrofuran-2-carboxílico**



5 A ácido 5-metil-2-furoico (2.15 g, 16.54 mmol) en AcOEt (150 ml) se añadió Pd/C (0.880 g). La suspensión se agitó durante 4 h a TA bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con AcOEt y el filtrado se evaporó para proporcionar ácido 5-metiltetrahidrofuran-2-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,50 (s, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,01 (dp, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

B14: Ácido 2-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético



10 a) 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-en-1-ol

15 A una solución de tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (5.0 g, 43.8 mmol) en THF (146 ml) a -78°C se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio 1 N en THF (52.6 ml, 52.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h y se enfrió bruscamente con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con AcOEt, la capa orgánica se secó sobre un cartucho separador de fase (IST) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 1/1) para proporcionar 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-en-1-ol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 5,86-5,77 (m, 1H), 5,19-5,03 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,69 (tdt, 1H), 3,23 (ddd, 2H), 1,63 (ddc, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H).

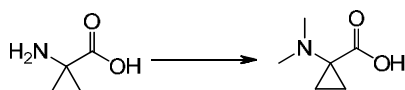
20 b) 4-(1-metoxialil)tetrahydro-2H-pirano

25 A 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-en-1-ol (4.93 g, 34.7 mmol) en THF (217 ml) a -78°C se añadió NaH (2.77 g, 69.3 mmol) durante 30 min y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después de enfriar a 0°C, se añadió sulfato de dimetilo (6.63 ml, 69.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió Et₃N (9,66 ml, 69,3 mmol), la mezcla se acidificó con HCl 4 N y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 7/3) para proporcionar 4-(1-metoxialil)tetrahydro-2H-pirano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 5,63 (ddd, 1H), 5,33-5,16 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,39-3,21 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,44 (dt, 1H), 1,29-1,12 (m, 2H).

30 c) Ácido 2-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético

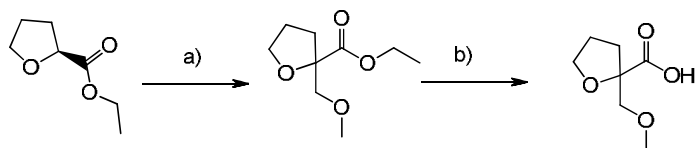
35 A 4-(1-metoxialil) tetrahydro-2H-pirano (1 g, 6.40 mmol) en CCl₄ (12.8 ml), CH₃CN (12.8 ml), agua (17.1 ml) se añadieron NaIO₄ (5.20 g, 24.32 mmol) y tricloruro de rutenio (0.027 g, 0.13 mmol). La suspensión se agitó a TA durante 2 h. El sólido se separó por filtración, se lavó con CHCl₃, el filtrado se extrajo con CHCl₃, la fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se evaporó. El residuo se diluyó en DCM, se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó para proporcionar ácido 2-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,70 (s, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,41 (dddd, 4H).

40 **B15: Ácido 1-(dimetilamino)ciclopropanocarboxílico**



45 A ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (5.2 g, 48.9 mmol) se añadieron formaldehído al 37% en H₂O (10 ml, 134 mmol) y gota a gota ácido fórmico (13 ml, 332 mmol). Después de 2 h de agitación a reflujo y enfriamiento a TA, se añadió HCl ac. al 37% (5 ml, 58.6 mmol) y la mezcla se concentró. El residuo se trató con MeOH (3 ml) y Et₂O (20 ml), la suspensión se filtró y el sólido se secó en vacío para proporcionar ácido 1-(dimetilamino)ciclopropanocarboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,92 (s, 6H), 1,70 (t, 2H), 1,45 (t, 2H).

50 **B16: Ácido 2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxílico**



a) 2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo

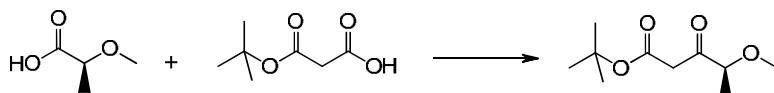
5 A una solución de diisopropilamina (5.93 ml, 41.6 mmol) en THF (173 ml) a -78°C se añadió gota a gota BuLi 10 M en Hexano (4.16 ml, 41.6 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 2 h. A esta solución recientemente preparada de LDA se añadió gota a gota, a -78°C , una solución de tetrahidrofuran-2-carboxilato de (S)-etilo (5.0 g, 34.7 mmol) en THF (173 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1.5 h. Luego, se añadió gota a gota cloro(metoxi)metano (2.90 ml, 38.1 mmol), la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 24 h. La mezcla se enfrió bruscamente con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre un cartucho separador de fase (IST) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 1/3) para proporcionar 2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,08 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,18 (m, 3H).

b) Ácido 2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxílico

15 A una solución de 2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo (3.72 g, 19.8 mmol) en THF (49.4 ml) / MeOH (24.7 ml) / agua (24.7 ml) se añadió monohidrato de LiOH (0.91 g, 21.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2.5 h. La mezcla se evaporó, el residuo se recogió en AcOEt y se acidificó con HCl acuoso 1M. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un cartucho separador de fase (IST) y se evaporaron para proporcionar ácido 2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-carboxílico, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,40 (bs, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 4H).

Parte C: Síntesis de beta-cetoésteres

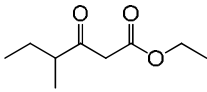
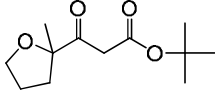
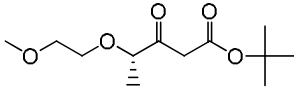
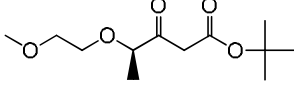
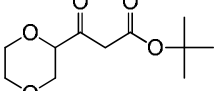
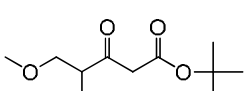
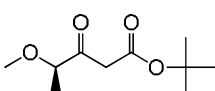
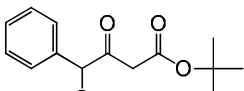
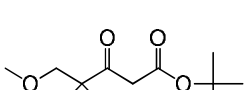
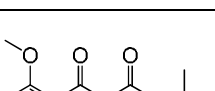
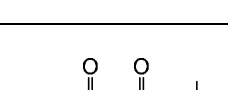
25 **C1: 4-Metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo**

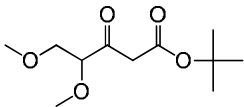
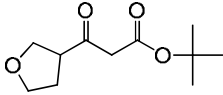
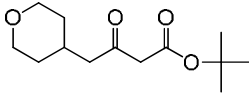
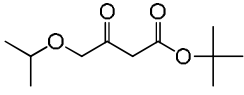
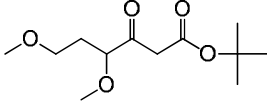
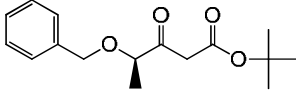
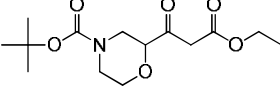
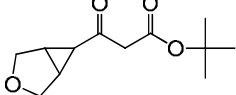
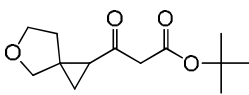
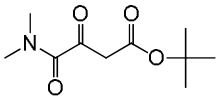
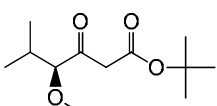


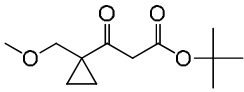
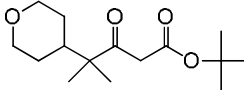
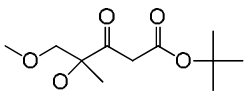
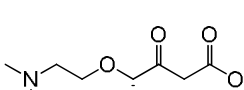
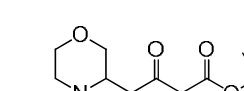
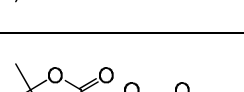
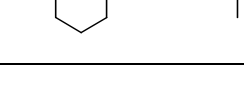
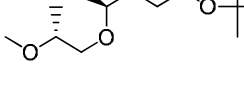
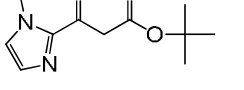
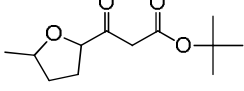
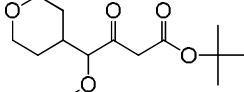
30 A una solución de ácido (S)-2-metoxipropanoico (10.0 g, 96 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se añadió CDI (17.13 g, 106 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. En un matraz separado, a una solución de ácido 3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoico (22.2 ml, 144 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (139 ml, 279 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 20°C . Luego, esta solución se añadió gota a gota a la solución de acil imidazol a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con ácido cítrico acuoso al 10% (25 ml), se extrajo con AcOEt, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (ciclohexano / AcOEt: 100/0 a 70/30) para proporcionar 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo. $M/z = 203$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,91$ minuto (UPLC Método B1), ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,85 (c, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).

40 En analogía se prepararon los siguientes cetoésteres:

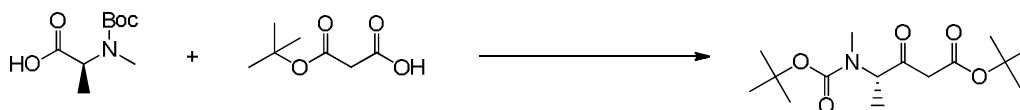
Nombre	Estructura	Datos analíticos
C2: <u>4-metoxi-4-metil-3-oxopentanoato de terc-butilo</u>		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,54 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).
C3: <u>3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,42 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 0,81 (d, 2H).
C4: <u>4,4-dimetil-3-oxopentanoato de terc-butilo</u>		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,57 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

C5: <u>4-metil-3-oxohexanoato de etilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 4,08 (c, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,60-2,51 (s, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,17 (t, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,80 (t, 3H).
C6: <u>3-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,89 (c, 1H), 3,78 (c, 1H), 3,52 (d, 2H), 2,17-1,64 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (s, 3H).
C7: <u>4-(2-metoxietoxi)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,97 (c, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).
C8: <u>4-(2-metoxietoxi)-3-oxopentanoato de (R)-terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,97 (c, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).
C9: <u>3-(1,4-dioxan-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 4,19 (dd, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).
C10: <u>5-metoxi-4-metil-3-oxopentanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,56-3,45 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (d, 3H).
C11: <u>4-metoxi-3-oxopentanoato de (R)-terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,85 (c, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).
C12: <u>4-metoxi-3-oxo-4-fenilbutanoato de terc-butilo</u>		Rt = 1,12 minuto (UPLC Método B2), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,47-7,31 (m, 5H), 4,89 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).
C13: <u>3-(1-(metoximetil)ciclobutil)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,64 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,42 (m, 9H).
C14: <u>3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 7,70 (dd, 1H), 7,60 (ddd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).
C15: <u>3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3,67-3,60 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,42 (ddd, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,14 (s, 3H).

C16: <u>4,5-dimetoxi-3-oxopentanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,94 (t, 1H), 3,58 (d, 2H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).
C17: <u>3-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,79 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,64 (dt, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,11-1,89 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).
C18: <u>3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,84-3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,29 (td, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,96 (dddt, 1H), 1,52 (ddd, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,25-1,08 (m, 2H).
C19: <u>4-isopropoxi-3-oxobutanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,12 (s, 2H), 3,59 (p, 1H), 3,44 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,11 (d, 6H).
C20: <u>4,6-dimetoxi-3-oxohexanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,82- 3,75 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,37-3,20 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).
C20: <u>4-(benciloxi)-3-oxopentanoato de (R)-terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,40-7,26 (m, 5H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,07 (c, 1H), 3,56- 3,49 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,26 (d, 3H).
C21: <u>2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,21-4,11 (m, 1H), 4,10 (c, 2H), 4,03 (dd, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 3H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,03-2,78 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (t, 3H).
C22: <u>3-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,81 (d, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,96 (t, 1H), 1,42 (s, 9H).
C23: <u>3-oxo-3-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)propanoato de terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,82-3,73 (m, 2H), 3,65-3,44 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 2H), 1,41 (2s, 9H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 1H).
C24: <u>4-(dimetilamino)-3,4-dioxobutanoato de terc-butilo</u>		M/z = 216 [M+H] ⁺ , Rt = 0,82 minuto (UPLC Método B2).
C25: <u>4-metoxi-5-metil-3-oxohexanoato de (S)-terc-butilo</u>		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,49 (d, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,00 (pd, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,88 (d, 3H), 0,84 (d, 3H).

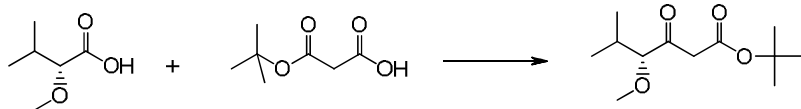
C26: 3-(1-(metoximetil)ciclopropil)-3-oxopropanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,60 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,16 (c, 2H), 0,92 (c, 2H).
C27: 4-metil-3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pentanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,87 (ddd, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 1,86 (tt, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 2H), 1,00 (s, 6H).
C28: 4,5-dimetoxi-4-metil-3-oxopentanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,62-3,51 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,18 (s, 3H).
C29: 4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,95 (c, 1H), 3,60-3,19 (m, 4H), 2,42 (td, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).
C30: 3-(4-(terc-butoxi)-2,4-dioxobutil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,03 (dc, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,36 (dd, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,51-2,36 (m, 1H), 1,19 (d, 18H).
C31: 2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,51-4,39 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,27 (d, 2H), 2,56 (dt, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,12 (s, 18H), 1,00-0,82 (m, 2H).
C32: 4-((R)-2-metoxipropoxi)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,96 (dc, 1H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 3H), 3,26 (d, 3H), 1,41 (d, 9H), 1,21 (dd, 3H), 1,07 (dd, 3H).
C33: 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,55 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).
C34: 3-(5-metiltetrahidrofuran-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,32-4,26 (m, 1H), 4,04 (dp, 1H), 3,52 (d, 2H), 2,14 (ddd, 1H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,42 (d, 9H), 1,21 (dd, 3H).
C35: 4-metoxi-3-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,84 (dt, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,38 (dd, 4H).
C36: 3-(1-(dimetilamino)ciclopropil)-3-oxopropanoato de terc-butilo		$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,28 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,29 - 1,14 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 2H); M/z = 228 [M+H] $^+$, Rt = 0,61 minuto (UPLC Método B2).

C37: <u>3-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-oxopropanoato de terc-butilo</u>		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3,85-3,77 (m, 2H), 3,62-3,44 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (m, 1H).
C38: <u>3-oxo-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)pentanoato de (S)-terc-butilo</u>		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,21 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,77-3,63 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,21 (d, 3H).
C39: <u>3-oxo-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)pentanoato de (S)-terc-butilo</u>		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,21 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).
C40: <u>3-oxo-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)pentanoato de (S)-terc-butilo</u>		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,00-3,90 (m, 2H), 3,72 (c, 1H), 3,62 (c, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (d, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).
C41: <u>3-oxo-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)pentanoato de (S)-terc-butilo</u>		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4,02-3,92 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,42 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,21 (d, 3H).
C42: <u>4-(benciloxi)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo</u>		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,40-7,27 (m, 5H), 4,55-4,49 (m, 2H), 4,07 (c, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (d, 3H).

C43: 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo

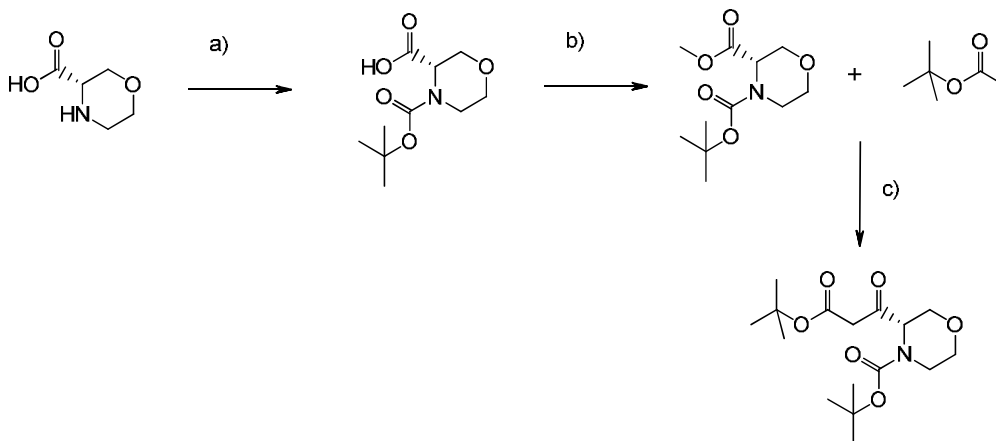
- 5 A una solución de Boc-N-Me-L-alanina (5.0 g, 24.6 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió CDI (4.39 g, 27.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. En un matraz separado se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (35.7 ml, 71.3 mmol) a una solución de ácido 3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoico (5.68 ml, 36.9 mmol) en THF (100 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Luego, esta solución se añadió gota a gota a la solución de acil imidazol a 0°C y la mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió bruscamente mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 7/3) para proporcionar 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo. M/z = 302 [M+H]⁺, Rt = 1,23 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4,41-4,32 y 4,18-4,10 (m, 1H) 3,53-3,28 (m, 2H), 2,80 y 2,74 (2s, 3H), 1,40 y 1,34 (2s, 18H), 1,24-1,17 (m, 3H).
- 10
- 15

C44: 4-Metoxi-5-metil-3-oxohexanoato de (R)-terc-butilo



5 A una solución de ácido (R)-2-metoxi-3-metilbutanoico (2.0 g, 15.1 mmol) en THF (50 ml) a 0°C bajo argón se añadió CDI (2.78 g, 16.65 mmol) y la mezcla de reacción de agitó a TA durante 24 h. En un matraz separado, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (25.0 ml, 49.9 mmol) a una solución de ácido 3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoico (3.68 ml, 22.7 mmol) en THF (50 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Luego, esta solución se añadió gota a gota a la solución de acil imidazol a 0°C, la mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% (200 ml) y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 98/2) para proporcionar 4-metoxi-5-metil-3-oxohexanoato de (R)-terc-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,48 (d, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,88 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

15 **C45: 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)morfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo**



a) Ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico

20 Una mezcla de ácido (S)-morfolina-3-carboxílico (1.0 g, 7.63 mmol) y Boc₂O (1.77 ml, 7.63 mmol) en solución de NaHCO₃ al 10% en agua (10 ml, 7.63 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron agua y AcOEt a la mezcla y se separaron las fases. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con ácido cítrico acuoso 1 M (12 ml) y se extrajo 3 veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un cartucho separador de fase (IST), el disolvente se evaporó y el residuo se secó en vacío para proporcionar ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico. M/z = 232 [M+H]⁺, Rt = 0,70 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,94 (bs, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,79 (ddd, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,39-2,97 (m, 2H), 1,38 (d, 9H).

b) 3-metilmorfolina-3,4-dicarboxilato de (S)-4-terc-butilo

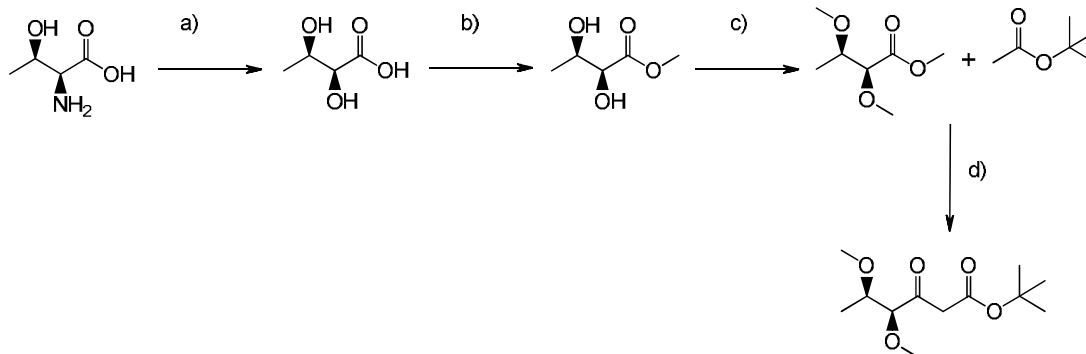
30 A una mezcla de ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (1.31 g, 5.66 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota trimetilsilil-diazometano 2M en hexanos (8.0 ml, 16.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 7/3) para proporcionar 3-metilmorfolina-3,4-dicarboxilato de (S)-4-terc-butilo. M/z = 246 [M+H]⁺, Rt = 0,89 minuto (UPLC Método B2).

c) 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)morfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo

40 A -78°C bajo argón, se añadió gota a gota una solución de acetato de terc-butilo (2.32 ml, 17.1 mmol) en THF seco (10 ml) a una mezcla de LDA 2M en THF / heptano / etilbenceno (7.49 ml, 15.0 mmol) y seco THF (10 ml). Después de 1 h de agitación a -78°C, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 3-metil morfolina-3,4-dicarboxilato de (S)-4-terc-butilo (1.05 g, 4.28 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 3 h. La mezcla se vertió en HCl acuoso 1 M y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó por

5 cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 4/1) para proporcionar 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)morfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo. $M/z = 330 [M+H]^+$, $R_t = 1,11$ minuto (UPLC Método B2), 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 4,56 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,81-3,50 (m, 5H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 18H).

C46: 4,5-dimetoxi-3-oxohexanoato de (4S,5R)-terc-butilo



10 **a) Ácido (2S,3R)-2,3-dihidroxitanoico**

15 A una solución de L-treonina (2.2 g, 18.5 mmol) en H_2SO_4 acuoso 0.5 M (40 ml, 20 mmol) se añadió gota a gota a $0^\circ C$ una solución de nitrito de sodio (4.14 g, 60 mmol) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en EtOH, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar ácido (2S,3R)-2,3-dihidroxitanoico. 1H RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 4,01 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

20 **b) 2,3 dihidroxitanoato de (2S,3R)-metilo**

A una mezcla de ácido (2S,3R)-2,3-dihidroxitanoico (1.90 g, 15.8 mmol) en MeOH (35 ml) a $0^\circ C$ se añadió gota a gota $SOCl_2$ (2.89 ml, 39.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 1/1) para proporcionar 2,3-dihidroxitanoato de (2S,3R) -metilo. $M/z = 135 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,09 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,31 (d, 3H).

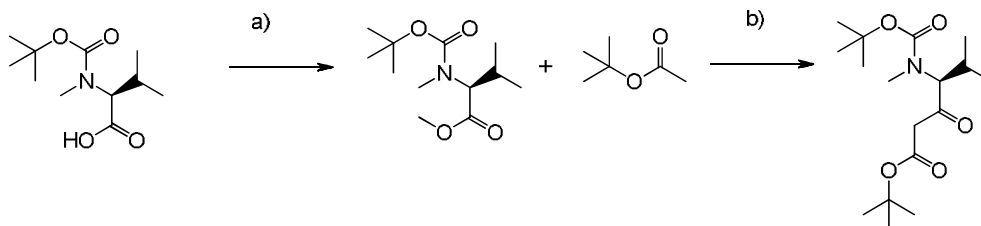
25 **c) 2,3 dimetoxitanoato de (2S,3R)-metilo**

30 Una solución de (2S,3R)-2,3-dihidroxitanoato de metilo (1.70 g, 12.7 mmol), yoduro de metilo (15.85 ml, 253 mmol) y óxido de plata (17.6 g, 76 mmol) en DCM (100 ml) se agitó a TA durante 6 días en la oscuridad. La mezcla se filtró y se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 1/1) para proporcionar 2,3-dimetoxitanoato de (2S,3R)-metilo. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 3,85 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,07 (d, 3H).

35 **d) 4,5-dimetoxi-3-oxohexanoato de (4S,5R)-terc-butilo**

40 A $-78^\circ C$ una solución de acetato de terc-butilo (0.33 ml, 2.47 mmol) en THF seco (0.9 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de THF seco (0.9 ml) y LDA 2M en THF/heptano/etilbenceno (1.08 ml, 2.16 mmol). Después de agitar durante 1 h a $-78^\circ C$, la solución se canuló gota a gota a una solución de 2,3-dimetoxitanoato de (2S,3R)-metilo (100 mg, 0.62 mmol) en THF seco (0.9 ml). La mezcla resultante se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1 M y se extrajo con AcOEt, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 9/1) para proporcionar 4,5-dimetoxi-3-oxohexanoato de (4S,5R)-terc-butilo. $M/z = 247 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 3,78 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,06 (d, 3H), un CH_3 oscurecido por el gua.

45 **C47: 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de (S)-terc-butilo**



a) 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-metilo

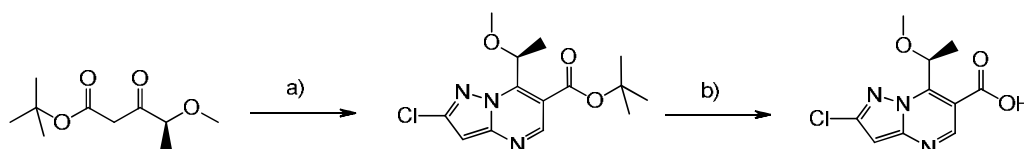
5 A una mezcla de N-Me-Boc-Vai-OH (2.0 g, 8.65 mmol) en MeOH (29 ml) a 0°C, se agregaron gota a gota trimetilsilildiazometano 2 M en hexanos (8.65 ml, 17.3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 4/1) para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-metilo. M/z = 246 [M+H]⁺, Rt = 1,15 minuto (UPLC Método B2).

b) 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de (S)-terc-butilo

15 A -78 ° C bajo argón se añadió gota a gota una solución de acetato de terc-butilo (2.20 ml, 16.3 mmol) en THF seco (10 ml) a una mezcla de LDA 2M en THF/heptano/etilbenceno (7.13 ml, 14.3 mmol) y THF seco (10 ml). Después de agitar durante 1 h a -78°C, una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-metilo (1.0 g, 4.1 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla se vertió en HCl acuoso 1 M y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 9/1) para proporcionar 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de (S)-terc-butilo. M/z = 330 [M+H]⁺, Rt = 1,34 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4,29-3,95 (d, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 2,68+2,61 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 18H), 0,87 (dd, 3H), 0,77 (dd, 3H).

25 **Parte D: Síntesis de pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilatos C-sustituídos**

D1: Ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico



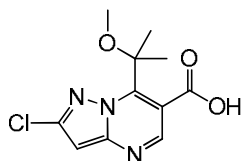
30 a) 2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo

35 Una mezcla de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (12.4 ml, 94 mmol) y 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (18.9 g, 94 mmol) se agitó a 120°C durante 1.5 h. Luego, se añadió una solución de 5-cloro-1H-pirazol-3-amina (11.0 g, 94 mmol) en EtOH (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 85°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano / AcOEt: 100/0 a 70/30) para proporcionar 2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo. M/z = 312-314 [M+H]⁺, Rt = 1,31 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,65 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,26 (c, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,62 (d, 3H), 1,55 (s, 9H).

b) Ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

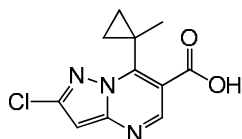
45 A una solución de 2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (15.0 g, 48.1 mmol) en DCM (75 ml) a TA se añadió TFA (74 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró. Se añadió Et₂O al residuo y la suspensión se evaporó a sequedad para proporcionar ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 256-258 [M+H]⁺, Rt = 0,57 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,40 (c, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,64 (d, 3H).

50 **D2: Ácido 2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**



- 5 Ácido 2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico se preparó de manera análoga a la descrita para el compuesto D1 utilizando 4-metoxi-4-metil-3-oxopentanoato de terc-butilo en lugar de 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo. M/z = 270-272 [M+H]⁺, Rt = 0,77 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

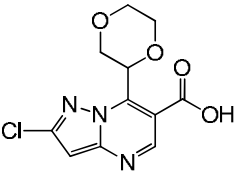
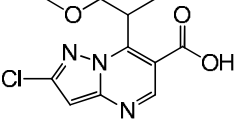
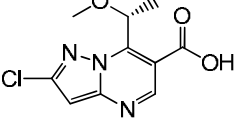
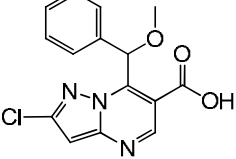
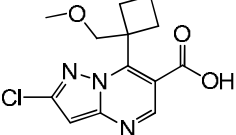
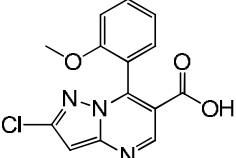
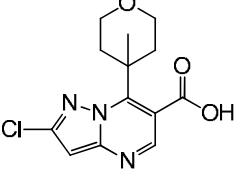
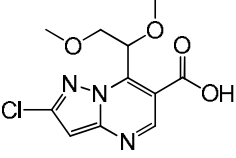
D3: Ácido 2-cloro-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

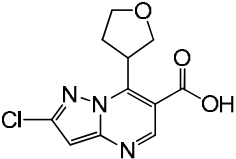
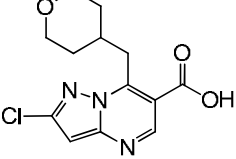
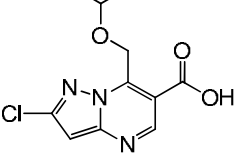
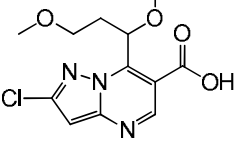
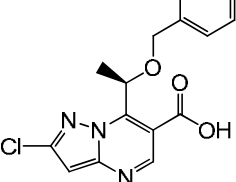
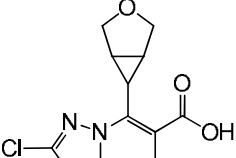
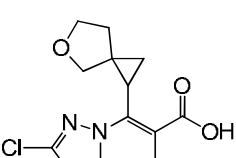


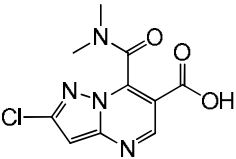
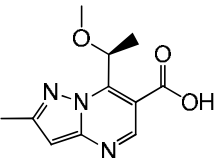
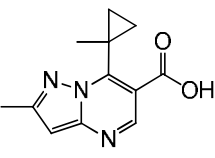
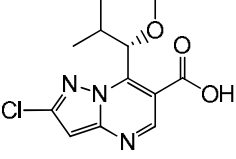
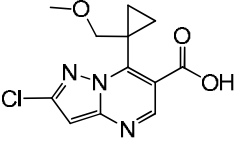
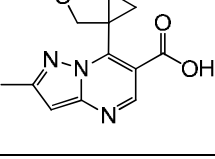
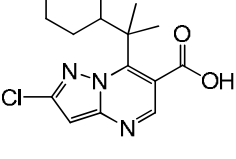
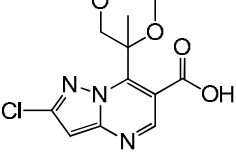
- 10 ácido 2-cloro-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico se preparó de manera análoga a la descrita para el compuesto D1 utilizando 3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanoato de terc-butilo en lugar de 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo. La etapa a) se realizó a 80°C durante 41 h. M/z = 252 [M+H]⁺, Rt = 0,75 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,7 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,10 (t, 2H), 0,91 (t, 2H).

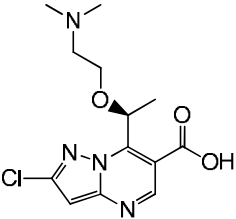
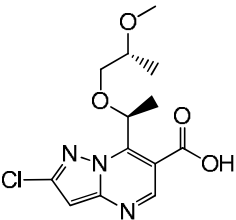
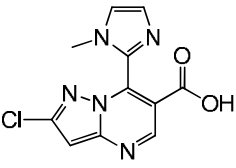
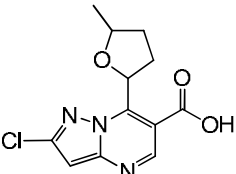
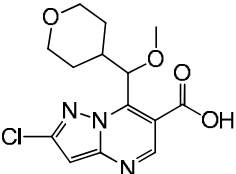
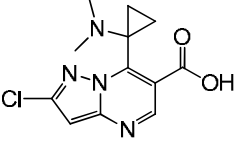
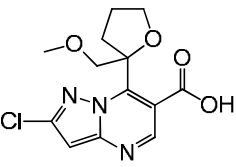
- 15 En analogía se prepararon los siguientes compuestos

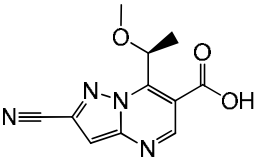
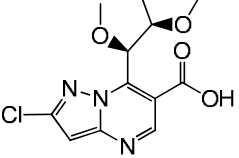
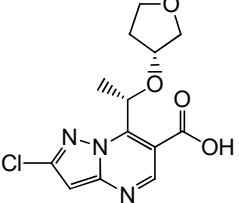
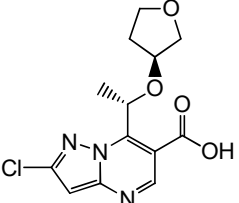
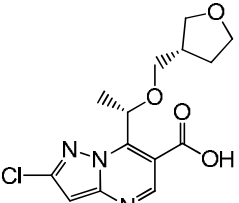
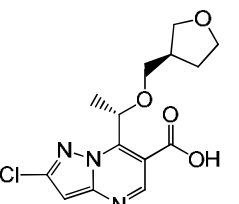
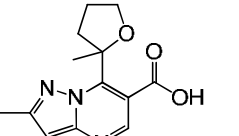
Nombre	Estructura	Datos analíticos
D4: <u>Ácido 7-(terc-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 254-256 [M+H] ⁺ , Rt = 0,75 minuto (UPLC Método B2).
D5: <u>Ácido 2-cloro-7-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 282-284 [M+H] ⁺ , Rt = 0,78 minuto (UPLC Método B2). ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 13,1 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,91 (c, 1H), 3,70 (c, 1H), 2,45-2,26 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).
D6: <u>Ácido (S)-2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 300-302 [M+H] ⁺ , Rt = 0,63 minuto (UPLC Método B1).
D7: <u>Ácido (R)-2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 300-302 [M+H] ⁺ , Rt = 0,63 minuto (UPLC Método B1).

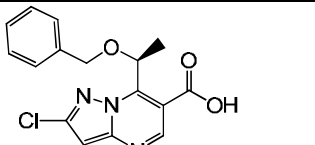
D8: <u>Ácido 2-cloro-7-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 284-286 [M+H] ⁺ , Rt = 0,57 minuto (UPLC Método B2).
D9: <u>Ácido 2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 270-272 [M+H] ⁺ , Rt = 0,79 minuto (UPLC Método B2).
D10: <u>Ácido (R)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 256-258 [M+H] ⁺ , Rt = 0,63 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,40 (c, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,64 (d, 3H).
D11: <u>Ácido 2-cloro-7-(metoxi(fenil)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 318-320 [M+H] ⁺ , Rt = 0,82 minuto (UPLC Método B2).
D12: <u>Ácido 2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 296-298 [M+H] ⁺ , Rt = 0,92 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13,70 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H).
D13: <u>Ácido 2-cloro-7-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 304-306 [M+H] ⁺ , Rt = 0,80 minuto (UPLC Método B2).
D14: <u>Ácido 2-cloro-7-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 296-298 [M+H] ⁺ , Rt = 0,63 minuto (UPLC Método B2).
D15: <u>Ácido 2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 286-288 [M+H] ⁺ , Rt = 0,57 minuto (UPLC Método B1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,77 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (s, 3H).

<p>D16: <u>Ácido 2-cloro-7-(tetrahydrofuran-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 268-270 [M+H]⁺, Rt = 0,64 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D17: <u>Ácido 2-cloro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 296-298 [M+H]⁺, Rt = 0,76 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D18: <u>Ácido 2-cloro-7-(isopropoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 270-272 [M+H]⁺, Rt = 0,76 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D19: <u>Ácido 2-cloro-7-(1,3-dimetoxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 300-302 [M+H]⁺, Rt = 0,67 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D20: <u>Ácido (R)-7-(1-(benciloxi)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 332-334 [M+H]⁺, Rt = 0,94 minuto (UPLC Método B1).</p>
<p>D21: <u>Ácido 7-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 280-282 [M+H]⁺, Rt = 0,67 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D22: <u>Ácido 2-cloro-7-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 294-296 [M+H]⁺, Rt = 0,65 minuto (UPLC Método B2).</p>

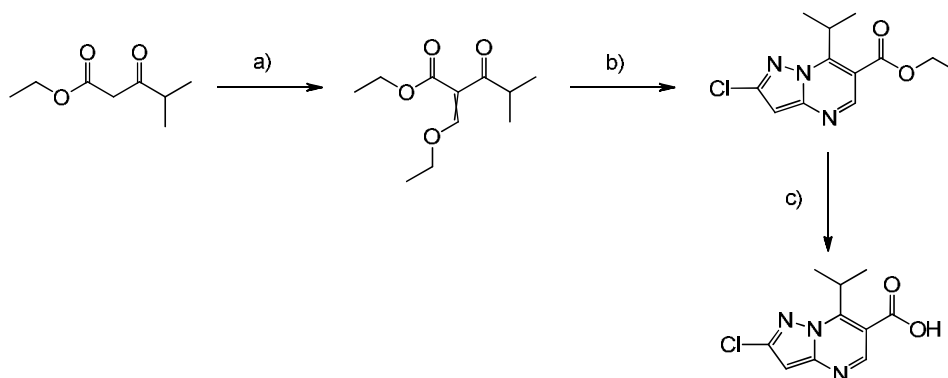
<p>D23: <u>Ácido 2-cloro-7-(dimetilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 269-271 [M+H]⁺, Rt = 0,49 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D24: <u>Ácido (S)-7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 236 [M+H]⁺, Rt = 0,50 minuto (UPLC Método B1).</p>
<p>D25: <u>Ácido 2-metil-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 232 [M+H]⁺, Rt = 0,65 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D26: <u>Ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 284-286 [M+H]⁺, Rt = 0,81 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D27: <u>Ácido 2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 282-284 [M+H]⁺, Rt = 0,76 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D28: <u>Ácido 7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-etilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 262 [M+H]⁺, Rt = 0,68 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D29: <u>Ácido 2-cloro-7-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 324-326 [M+H]⁺, Rt = 0,75 minuto (UPLC Método B2).</p>
<p>D30: <u>Ácido 2-cloro-7-(1,2-dimetoxi propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 300-302 [M+H]⁺, Rt = 0,77 minuto (UPLC Método B2).</p>

D31: <u>Ácido 2-cloro-7-(1-(2-(dimetil-amino)etoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 313-315 [M+H] ⁺ , Rt = 0,40 minuto (UPLC Método B1).
D32: <u>Ácido 2-cloro-7-((S)-1-((R)-2-metoxipropoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 314-316 [M+H] ⁺ , Rt = 0,76 minuto (UPLC Método B2).
D33: <u>Ácido 2-cloro-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 278-280 [M+H] ⁺ , Rt = 0,44 minuto (UPLC Método B2).
D34: <u>Ácido 2-cloro-7-(5-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 282-284 [M+H] ⁺ , Rt = 0,76-0,77 minuto (UPLC Método B2), mezcla 2:1 trans/cis según se determina por ¹ H RMN.
D35: <u>Ácido 2-cloro-7-(metoxi-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 326-328 [M+H] ⁺ , Rt = 0,66 minuto (UPLC Método B2).
D36: <u>Ácido 2-cloro-7-(1-(dimetil-amino)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 281-283 [M+H] ⁺ , Rt = 0,46 minuto (UPLC Método B2).
D37: <u>Ácido 2-cloro-7-(2-(metoxi-metil)tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 312-314 [M+H] ⁺ , Rt = 0,77 minuto (UPLC Método B2).

D38: <u>Ácido (S)-2-ciano-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 247 [M+H] ⁺ , Rt = 0,52 minuto (UPLC Método B1).
D39: <u>Ácido 2-cloro-7-((1R,2R)-1,2-dimetoxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 300-302 [M+H] ⁺ , Rt = 0,70 minuto (UPLC Método B2).
D40: <u>Ácido 2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 312-314 [M+H] ⁺ , Rt = 0,67 minuto (UPLC Método B1).
D41: <u>Ácido 2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 312-314 [M+H] ⁺ , Rt = 0,65 minuto (UPLC Método B1).
D42: <u>Ácido 2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 326-328 [M+H] ⁺ , Rt = 0,76 minuto (UPLC Método B1).
D43: <u>Ácido 2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 326-328 [M+H] ⁺ , Rt = 0,77 minuto (UPLC Método B1).
D44: <u>Ácido 2-metil-7-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 262 [M+H] ⁺ , Rt = 0,71 minuto (UPLC Método B2). ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,96 (bs, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,88 (c, 1H), 3,70 (c, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,70 (m, 1H).

D45: Ácido (S)-7-(1-(benciloxi)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico		M/z = 332-334 [M+H] ⁺ , Rt = 0,96 minuto (UPLC Método B1).
--	---	---

D46: Ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5a]pirimidina-6-carboxílico



5 a) 2-(etoximetileno)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo

Isobutirilacetato de etilo (9.0 g, 56.9 mmol), ortoformiato de trietilo (18.9 ml, 114 mmol) y Ac₂O (10.7 ml, 114 mmol) se agitaron a 135°C durante la noche. La solución se concentró (16 mbar / 60 ° C) para proporcionar 2-(etoximetileno)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo en forma de una mezcla cis/trans M/z = 215 [M+H]⁺, Rt = 0,93 y 0,99 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,84 y 7,66 (2s, 1H), 4,27-4,06 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 6H), 1,03-0,98 (m, 6H).

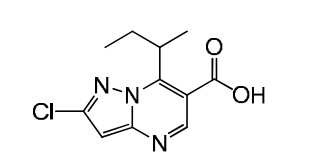
10 b) 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

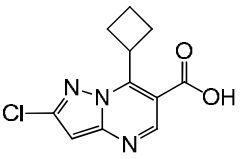
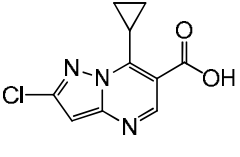
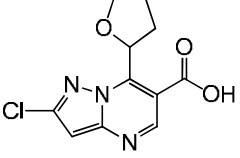
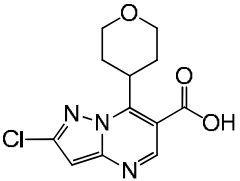
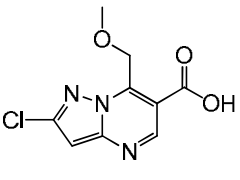
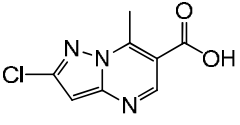
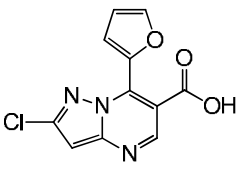
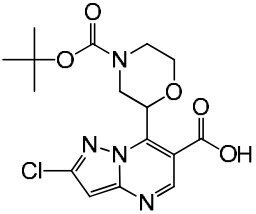
15 2-(etoximetileno)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (11.8 g, 55.1 mmol) y 5-cloro-1H-pirazol-3-amina (6.15 g, 52.3 mmol) en EtOH (130 ml) se agitaron a 80°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 9/1 para proporcionar 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo. M/z = 268-270 [M+H]⁺, Rt = 1,27 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,37 (c, 2H), 1,31 (d, 6H), 1,36 (t, 3H).

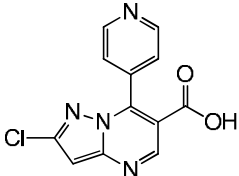
20 c) Ácido 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

25 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (10.5 g, 39.3 mmol) se disolvió en EtOH (100 ml) y se añadió NaOH 2N (39.3 ml, 79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. Se evaporó EtOH, se añadió AcOEt y la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 M para dar una suspensión blanca. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío. El residuo resultante se trató con AcOEt y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se separó, se acidificó a pH = 2 y el precipitado se filtró y se lavó con AcOEt frío para proporcionar ácido 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 240-242 [M+H]⁺, Rt = 0,83 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,83 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 1,51 (d, 6H).

En analogía se prepararon los siguientes compuestos

Nombre	Estructura	Datos analíticos
D47: Ácido 7-(sec.-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico		M/z = 252-254 [M-H] ⁻ , Rt = 0,94 minuto (UPLC Método B2).

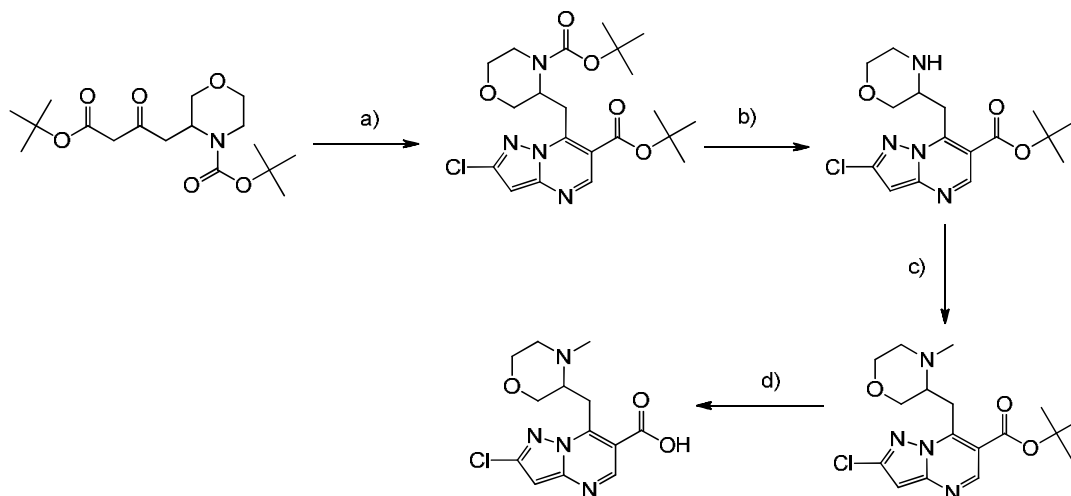
D48: <u>Ácido 2-cloro-7-ciclobutilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 252-254 [M-H] ⁻ , Rt = 0,81 minuto (UPLC Método B2).
D49: <u>Ácido 2-cloro-7-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 238-240 [M+H] ⁺ , Rt = 0,69 minuto (UPLC Método B2).
D50: <u>Ácido 2-cloro-7-(tetrahidro-furan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 268-270 [M+H] ⁺ , Rt = 0,67 minuto (UPLC Método B2).
D51: <u>Ácido 2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 282-284 [M+H] ⁺ , Rt = 0,69 minuto (UPLC Método B2).
D52: <u>Ácido 2-cloro-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 242-244 [M+H] ⁺ , Rt = 0,56 minuto (UPLC Método B2).
D53: <u>Ácido 2-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		M/z = 210-212 [M-H] ⁻ , Rt = 0,65 minuto (UPLC Método B2).
D54: <u>Ácido 2-cloro-7-(furan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 264-266 [M+H] ⁺ , Rt = 0,68 minuto (UPLC Método B2).
D55: <u>Ácido 7-(4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u>		[a], M/z = 383-385 [M+H] ⁺ , Rt = 0,91 minuto (UPLC Método B2).

<p>D56: <u>Ácido 2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico</u></p>		<p>M/z = 273-275 [M+H]⁺, Rt = 0,49 minuto (UPLC Método B2).</p>
--	---	--

[a] La etapa c) se realizó con LiOH monohidrato en THF / agua a 40°C.

D57: Ácido 2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

5



a) 3-((6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

10 3-((6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo se preparó análogamente a como se describe para el compuesto D1 etapa a) utilizando 3-(4-(terc-butoxi)-2,4-dioxobutil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo. M/z = 453-455 [M+H]⁺, Rt = 1,36 minuto (UPLC Método B2).

15 **b) 2-cloro-7-(morfolin-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo**

20 3-((6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol) se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó para proporcionar 2-cloro-7-(morfolin-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo. M/z = 353-355 [M+H]⁺, Rt = 0,72 minuto (UPLC Método B2).

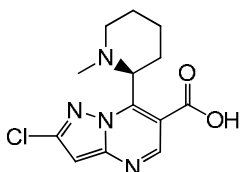
c) 2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo

25 A 2-cloro-7-(morfolin-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,18 mmol) en MeOH (4,5 ml) se añadieron formaldehído ac. al 37% (40 µl, 0,54 mmol) y AcOH (15 µl, 0,27 mmol). Después de 30 min a TA, se añadió NaBH(OAc)₃ (57 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Luego se añadió formaldehído ac. al 37% (40 µl, 0,54 mmol) y después de 30 min de agitación se añadió NaBH(OAc)₃ (57 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h adicional. Se separó el disolvente, el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre un cartucho IST para proporcionar, después de la separación del disolvente, 2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo. M/z = 367-369 [M+H]⁺, Rt = 0,78 minuto (UPLC Método B2).

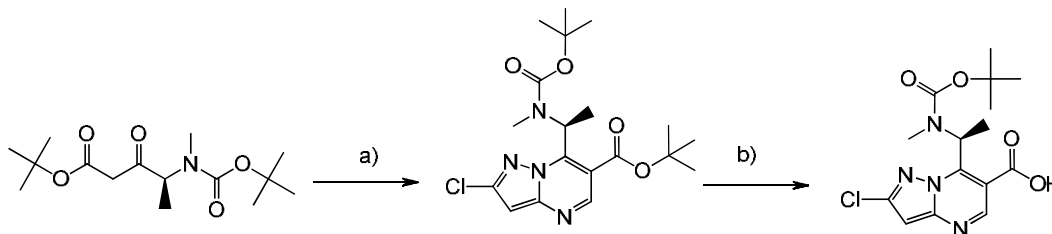
30

d) Ácido 2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

35 Ácido 2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico se preparó análogamente a como se describe para el compuesto D1 etapa b) utilizando 2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo. M/z = 311-313 [M+H]⁺, Rt = 0,43 minuto (UPLC Método B2).

D58: Ácido (S)-2-cloro-7-(1-metilpiperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

5 Ácido (S)-2-cloro-7-(1-metilpiperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico se preparó análogamente a como se describe para el compuesto D57 utilizando 2-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de 3-(4-(terc-butoxi)-2,4-dioxobutil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo.. La etapa a) se realizó a 80°C durante la noche. M/z = 295-297 [M+H]⁺, Rt = 0,57 minuto (UPLC Método B2).

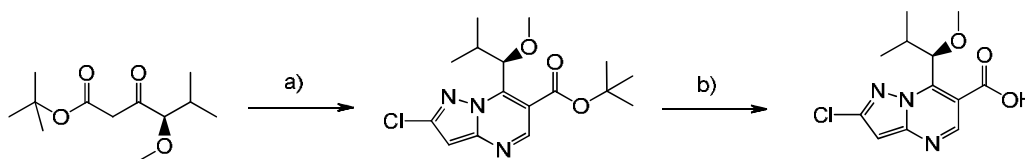
10 **D59: Ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

a) 7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo

15 Una mezcla de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (2.77 ml, 20.8 mmol) y 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (6.28 g, 20.8 mmol) se agitó a 120 °C durante 1 h. Luego, se añadió una solución de 5-cloro-1H-pirazol-3-amina (2.45 g, 20.8 mmol) en EtOH (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 7/3) para proporcionar 7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo. M/z = 411-413 [M+H]⁺, Rt = 1,53 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,40-0,83 (m, 9H).

b) Ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

25 Una mezcla de 7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (680 mg, 1.66 mmol) y TFA (2.55 ml, 33 mmol) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se añadió DCM y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se añadió Na₂CO₃ acuoso 2 N (10 ml), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (0.429 mg, 1.97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. La mezcla se concentró, se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 N (a pH 4-5) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 0/1) para proporcionar ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 355-357 [M+H]⁺, Rt = 1,00 minuto (UPLC Método B1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,80 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,05-5,94 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 1,26+0,88 (2s, 9H)

35 **D60: Ácido (R)-2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

a) 2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (R)-terc-butilo

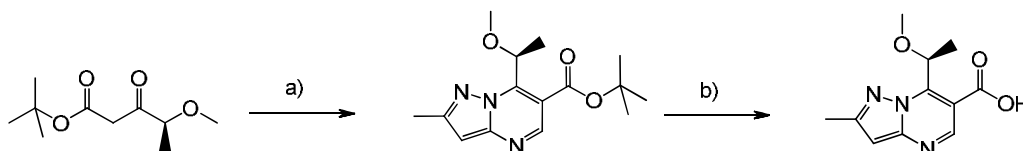
40 Una mezcla de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1.19 ml, 8.51 mmol) y 4-metoxi-5-metil-3-oxohexanoato de (R)-terc-butilo (1.96 g, 8.51 mmol) se agitó 120°C durante 20 h. La mezcla se evaporó y se secó en vacío. Luego, se añadió una solución de 5-cloro-1H-pirazol-3-amina (500 mg, 4.25 mmol) en EtOH (35 ml) al compuesto intermedio obtenido

previamente y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 45 h. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en AcOEt/agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 9/1) para proporcionar 2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (R)-terc-butilo M/z = 340-342 [M+H]⁺, Rt = 1,40 minuto (UPLC Método B2).

b) Ácido (R)-2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

A una solución de 2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (R)-terc-butilo (1.2 g, 2.97 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (9.1 ml, 119 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en tolueno, se evaporó y se secó en vacío para proporcionar ácido (R)-2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 284-286 [M+H]⁺, Rt = 0,81 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 0,68 (d, 3H).

D61: Ácido (S)-7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico



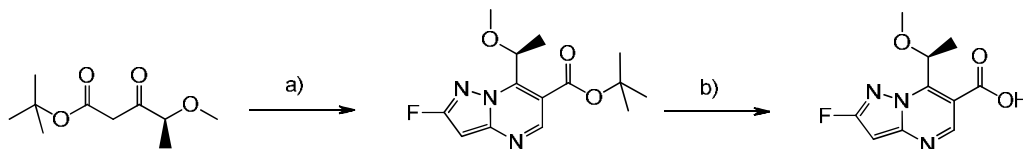
a) 7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0.66 ml, 4.94 mmol) y 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (1.0 g, 4.94 mmol) se agitó a 120°C durante 1 h. Luego, se añadió una solución de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (0,48 g, 4,94 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 8/2) para proporcionar 7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo. M/z = 292 [M+H]⁺, Rt = 1,19 minuto (UPLC Método B1).

b) Ácido (S)-7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

A una solución de 7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (1.07 g, 3.67 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5.66 ml, 73.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en Et₂O, el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo HV para proporcionar ácido (S)-7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. El filtrado se concentró y se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar otro lote de ácido (S)-7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 236 [M+H]⁺, Rt = 0,50 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,47 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,46 (c, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,65 (d, 3H).

D62: Ácido (S)-2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

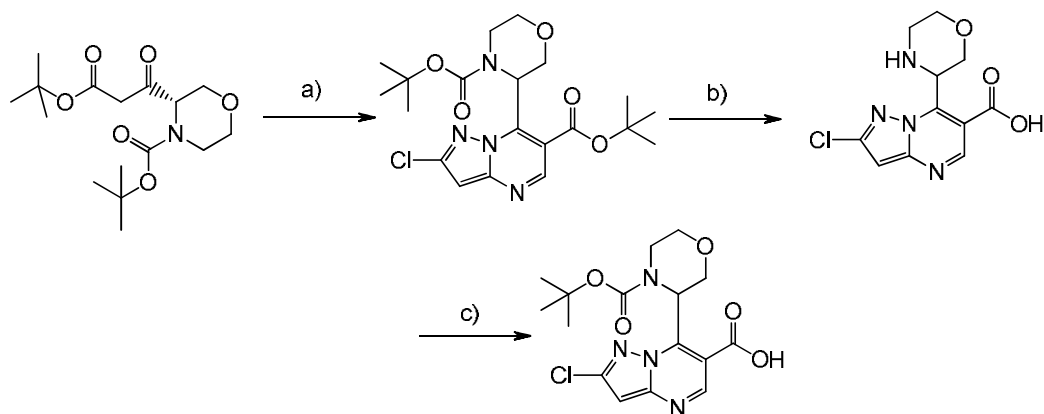


a) 2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1.31 ml, 9.89 mmol) y 4-metoxi-3-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (0.40 g, 1.98 mmol) se agitó a 120 ° C durante 1 h. Luego, se añadió una solución de 5-fluoro-1H-pirazol-3-amina (0.30 mg, 2.97 mmol) en EtOH (6.6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 9/1) para proporcionar 2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo. M/z = 296 [M+H]⁺, Rt = 1,21 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,65 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,20 (c, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,61 (d, 3H), 1,55 (s, 9H).

b) Ácido (S)-2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

A una solución de 2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de (S)-terc-butilo (0.67 g, 2.25 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (3.47 ml, 45.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se evaporó y se recogió en tolueno y se co-evaporó. El residuo se recogió en Et₂O, el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo HV para proporcionar ácido (S)-2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 240 [M+H]⁺, Rt = 0,57 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,63 (bs, 1H), 8,73 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,37 (c, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

D63: Ácido 2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**a) 3-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-yl)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo**

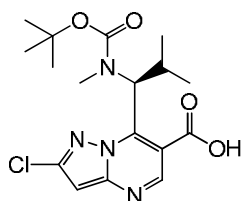
Una mezcla de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1.21 ml, 9.11 mmol) y 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)morfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (600 mg, 1.822 mmol) se agitó a 120 °C durante 1h. Luego, se añadió una solución de 5-cloro-1H-pirazol-3-amina (321 mg, 2.73 mmol) en EtOH (6.1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y luego a 100°C durante 5 h. La mezcla se evaporó y la mezcla se disolvió de nuevo en tBuOH (6.1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 días. Luego se añadió 5-cloro-1H-pirazol-3-amina (321 mg, 2.73 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 4/1) para proporcionar 3-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-yl)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. El análisis quiral mostró una racemización esencialmente completa del estereocentro, que ya podría haber ocurrido en la etapa anterior. M/z = 439-441 [M+H]⁺, Rt = 1,36 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,75 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 0,88 (bs, 9H).

b) Ácido 2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

A una solución de 3-(6-(terc-butoxicarbonil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-yl)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0.63 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.57 ml, 6.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió de nuevo en DCM (3 ml). Se añadió TFA (0.96 ml, 12.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se evaporó y se recogió en tolueno y se coevaporó. El residuo se recogió en Et₂O, el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó en alto vacío para proporcionar ácido 2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 283-285 [M+H]⁺, Rt = 0,48 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,79 (m, 2H).

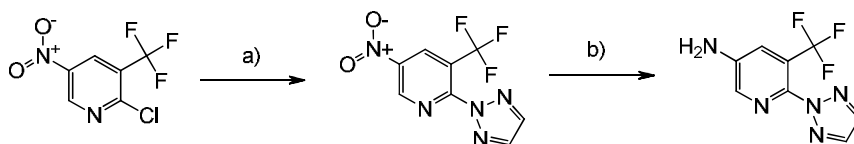
c) Ácido 7-(4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

A una solución de ácido 2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 0.71 mmol) en THF (2 ml) / Na₂CO₃ 2 N acuoso (2 ml) a TS se añadió Boc₂O (0.2 ml, 0.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se congeló y se liofilizó para proporcionar ácido 7-(4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico. M/z = 383-385 [M+H]⁺, Rt = 0,88 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 3H), 3,50-3,44 (m, 1H), 0,83 (bs, 9H).

D64: Ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-metilpropil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

5 Ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-metilpropil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico se preparó en analogía a D63 utilizando 4-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de (S)-terc-butilo en lugar de 3-(3-(terc-butoxi)-3-oxopropanoil)morfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo en la etapa a). M/z = 383-385 [M+H]⁺, Rt = 1,20 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,57 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 0,98 (d, 3H), 0,77 (d, 3H).

10

Parte E: Síntesis de anilinas, amino-piridinas y piridonas**E1: 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina**

15

a) 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)piridina

A una solución de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (1.0 g, 4.41 mmol) y K₂CO₃ (1.22 g, 8.83 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (0.31 ml, 5.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 100/0 a 50/50) para proporcionar 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)piridina. M/z = 260 [M+H]⁺, Rt = 0,88 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,69 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,37 (s, 2H).

20

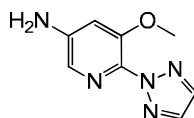
25

b) 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

A una solución de 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (770 mg, 2.97 mmol) en HCl 1.25M en MeOH (48 ml, 59 mmol) a TA se añadió en porciones cloruro de estaño(II) (2.82 g, 14.9 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NaOH acuoso 4N y la solución se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 100/0 a 0/100) para proporcionar 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina. M/z = 230 [M+H]⁺, Rt = 0,64 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,08 (d, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,39 (s, 2H).

30

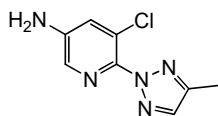
35

E2: 5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina se preparó análogamente a como se describe para E1 utilizando 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina en lugar de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina. La etapa a) se realizó durante la noche. M/z = 192 [M+H]⁺, Rt = 0,35 minuto (UPLC Método B1).

40

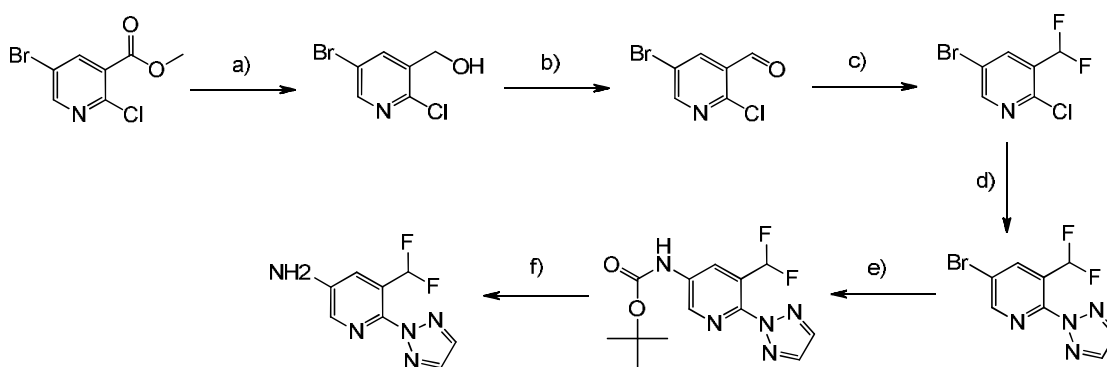
E3: 5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina



5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina se preparó análogamente a como se describe para E1 utilizando 4-metil-2H-1,2,3-triazol en lugar de 2H-1,2,3-triazol. La etapa a) se realizó durante la noche y la etapa b) se realizó con HCl 1.25 N en EtOH durante la noche. $M/z = 210 [M+H]^+$, $R_t = 0,65$ minuto (UPLC Método B2).

5

E4: 5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina



10 **a) 5-bromo-2-cloropiridin-3-yl)metanol**

A 5-bromo-2-cloronicotinato de metilo (5.92 g, 23.6 mmol) en DCM (70 ml) bajo atmósfera de N_2 a TA se añadieron $CaCl_2$ anhidro (10.5 g, 94 mmol) y luego, a $0^\circ C$ y en porciones, $NaBH_4$ (3.57 g, 94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió THF (70.0 ml) y la mezcla se agitó a $60^\circ C$ durante 24 h. Se añadió 1,4-dioxano (70 ml) y la mezcla se agitó a $90^\circ C$ durante 28 h. Después de enfriar a $0^\circ C$, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con cuidado con agua y se agitó a TA durante la noche. Las sales de litio se recogieron por filtración a través de una almohadilla de celite y se lavaron con THF. El filtrado se diluyó con agua y AcOEt, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanol. $M/z = 222/224/226 [M+H]^+$, $R_t = 0,70$ minuto (UPLC Método B2). 1H RMN (400MHz, DMSO d_6) δ ppm: 8,47 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,53 (d, 2H)

15 **b) 5-bromo-2-cloronicotinaldehído**

A 5-bromo-2-cloropiridin-3-il)metanol (5.24 g, 22.1 mmol) en DCM (250 ml) bajo una atmósfera de N_2 se añadió MnO_2 (19.2 g, 22.1 mmol). Después de 2 h de agitación a TA, se añadió MnO_2 (3.85 g, 44.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Luego se añadió MnO_2 (1.92 g, 22.1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. MnO_2 se recogió por filtración a través de una almohadilla de celite, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (hexano/TBME 1/0 a 3/7) para proporcionar 5-bromo-2-cloronicotinaldehído. $R_t = 1,02$ minuto (UPLC Método B2), 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,19 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

20 **c) 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)piridina**

A 5-bromo-2-cloronicotinaldehído (2.96 g, 12.8 mmol) en DCM (75 ml) bajo una atmósfera de N_2 se añadieron EtOH (0.075 ml, 1.27 mmol) y gota a gota a lo largo de 5 min DAST (3.74 ml, 25.5 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de enfriar a $0^\circ C$, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)piridina. $R_t = 1,02$ minuto (UPLC Método B2), 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,78 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO d_6): δ ppm: -117,02/-116,88 (d, 2F).

25 **d) 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina**

A 5-bromo-2-cloro-3-(difluorometil)piridina (1.30 g, 5.0 mmol) y K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) en DMF (5 ml) bajo argón se añadió 1H-1,2,3-triazol (0.38 ml, 6.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $90^\circ C$ durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua enfriada con hielo, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se

45

lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (hexano/TBME 1/0 a 1/1) para proporcionar una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina. $M/z = 275/277$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,92-0,93$ minuto (UPLC Método B2).

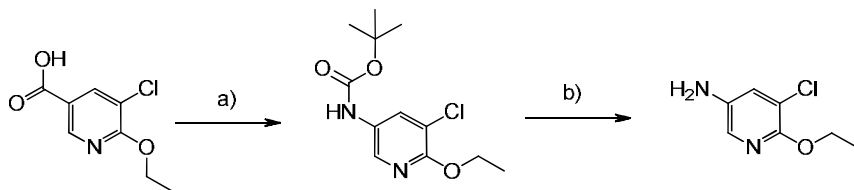
5 **e) (5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo**

10 A una mezcla de 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina y 5-bromo-3-(difluorometil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridina (1.09 g, 3.96 mmol) se añadieron carbamato de terc-butilo (0.93 mg, 7.93 mmol), Xantphos (206 mg, 0.36 mmol), Cs_2CO_3 (2.58 g, 7.93 mmol) y Pd_2dba_3 (109 mg, 0.12 mmol). La mezcla se purgó con argón y se añadió 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La suspensión se filtró, el filtrado se diluyó con DCM y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (hexano/TBME 1/0 a 1/1) para proporcionar (5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo. $M/z = 312/313$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,02$ minuto (UPLC Método B2). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,16 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 1,52 (s, 9H).

f) 5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

20 A (5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.68 g, 2.13 mmol) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (5.3 ml, 21.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 días. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió con DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina. $M/z = 212/213$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,55$ minuto (UPLC Método B2). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,08 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,14 (bs, 2H), ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: -113,89/-114,03 (d, 2F).

E5: 5-cloro-6-etoxipiridin-3-amina



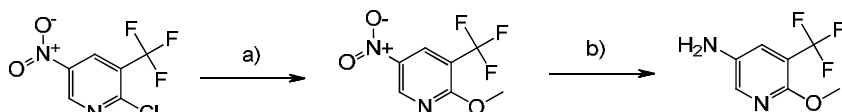
30 **a) (5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)carbamato de terc-butilo**

35 A ácido 5-cloro-6-etoxinicotínico (0.40 mg, 1.98 mmol) en $t\text{BuOH}$ (10 ml) se añadieron DPPA (0.51 ml, 2.38 mmol) y Et_3N (0.55 ml, 3.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y luego a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a TA, se añadió AcOEt , la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (ciclohexano/ AcOEt 100/0 a 80/20) para proporcionar (5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)carbamato de terc-butilo. $M/z = 273-275$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,27$ minuto (UPLC Método B1).

40 **b) 5-cloro-6-etoxipiridin-3-amina**

45 A (5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0.42 g, 1.0 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (1.27 ml, 5.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. El disolvente se evaporó. Se añadió Et_2O al residuo, el sólido se filtró y se lavó con Et_2O para proporcionar 5-cloro-6-etoxipiridin-3-amina. $M/z = 173-175$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,75$ minuto (UPLC Método B1).

E6: 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



50 **a) 2-metoxi-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina**

A 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2.0 g, 8.83 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió metóxido de sodio (1.80 ml, 9.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se evaporó, se disolvió en agua y se enfrió a

0°C. El precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a HV para proporcionar 2-metoxi-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina. $M/z = 223 [M+H]^+$, $R_t = 1,11$ minuto (UPLC Método B3).

b) 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

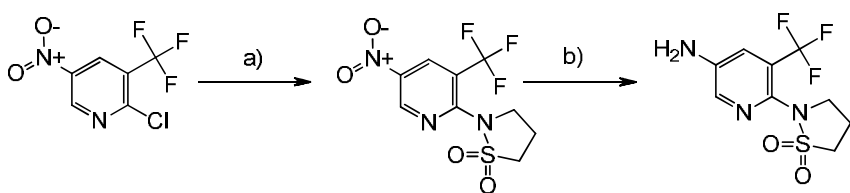
5

A 2-metoxi-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (1.84 g, 8.28 mmol) en AcOH (30 ml) se añadió polvo de hierro (4.63 g, 83 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió Celite y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DCM y NaHCO_3 acuoso saturado, se trató mediante ultrasonidos y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta se lavó con DCM y el sistema binario se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío a sequedad para proporcionar 6-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina. $M/z = 193 [M+H]^+$, $R_t = 0,76$ minuto (UPLC Método B3), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7,75 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

10

E7: 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)isotiazolidina 1,1-dióxido

15



a) 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)isotiazolidina 1,1-dióxido

20

A 2-cloro-5-nitro-3-trifluorometilpiridina (0.56 g, 2.48 mmol) e isotiazolidina 1,1-dióxido (0.60 g, 4.96 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (0.81 g, 2.48 mmol) y se burbujó argón a través de la mezcla durante 10 min. Luego se añadieron Xantphos (287 mg, 0.50 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (114 mg, 0.124 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a 140°C en un horno de microondas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 100/0 a 50/50) para proporcionar 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)isotiazolidina 1,1-dióxido. $M/z = 312 [M+H]^+$, $R_t = 0,87$ minuto (UPLC Método B2).

25

b) 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)isotiazolidina 1,1-dióxido

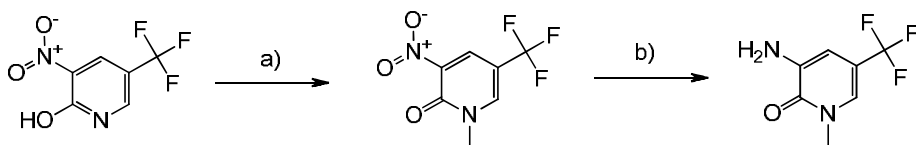
30

A 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)isotiazolidina 1,1-dióxido (0.34 g, 1.09 mmol) en HCl 1.25 N en EtOH (17.5 ml, 21.9 mmol) a TA se añadió en porciones cloruro de estaño(II) (1.04 g, 5.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, se trató con NaOH 1 N, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 1/0 a 9/1) para proporcionar 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)isotiazolidina 1,1-dióxido.

35

$M/z = 282 [M+H]^+$, $R_t = 0,65$ minuto (UPLC Método B2), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,03 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,02 (bs, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,44 (m, 2H).

E8: 3-amino-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona



40

a) 1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

45

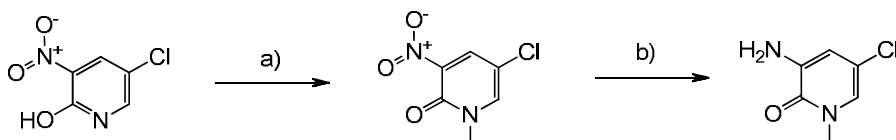
A 3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (1.97 g, 9.46 mmol) y K_2CO_3 (2.62 g, 18.9 mmol) en DMF seca (30 ml) at 0°C se añadió gota a gota yodometano (0.89 ml, 14.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla se vertió en hielo/agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar 1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. $M/z = 223 [M+H]^+$, $R_t = 0,68$ minuto (UPLC Método B2), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,89 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H).

50

b) 3-amino-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

5 A 1-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (1.41 g, 6.33 mmol) en EtOH (30 ml) se añadieron NH₄Cl acuoso 7 M (9.0 ml, 63 mmol) y polvo de hierro (1.06 g, 19.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo agitación vigorosa durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se enjuagó con EtOH caliente y el filtrado se evaporó a sequedad. Et₂O se añadió al residuo, la mezcla se trituró con tratamiento con ultrasonidos y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 3-amino-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona. M/z = 193 [M+H]⁺, Rt = 0,64 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,54 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,55 (bs, 2H), 3,49 (s, 3H).

10 **E9: 3-amino-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona**



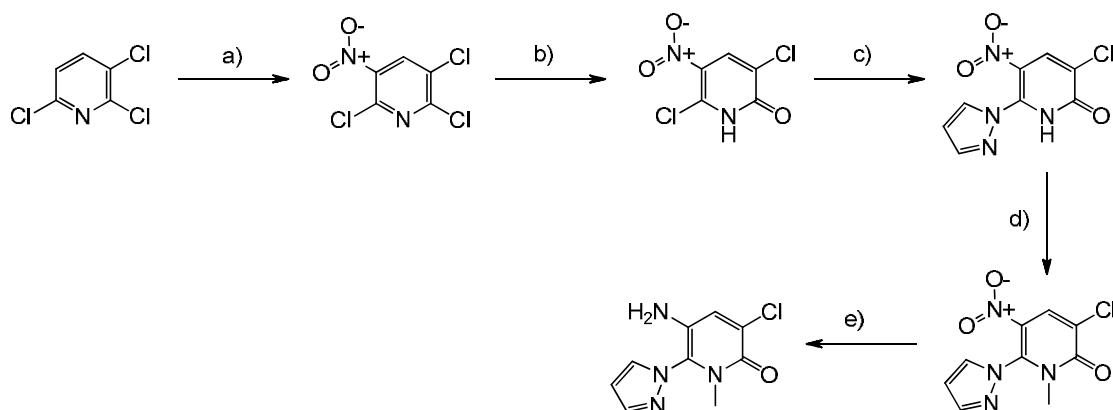
15 **a) 5-cloro-1-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona**

5-cloro-2-hidroxi-3-nitropiridina (15,0 g, 86 mmol) en DMF (200 ml) a 0°C se añadió NaH (4.13 g, 103 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió yodometano (8.06 ml, 129 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para proporcionar 5-cloro-1-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona. M/z = 189-191 [M+H]⁺, Rt = 0,55 minuto (UPLC Método B4).

20 **b) 3-amino-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona**

5-cloro-1-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (14.6 g, 78 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió níquel Raney en EtOH (4 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h bajo una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad para proporcionar 3-amino-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona. M/z = 159-161 [M+H]⁺, Rt = 0,51 minuto (UPLC Método B4).

25 **E10: 5-amino-3-cloro-1-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona**



30 **a) 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina**

35 A HNO₃ fumante (136 ml) se añadieron H₂SO₄ (111 ml) y 2,3,6-tricloropiridina (24.2 g, 133 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y luego se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se vertió en agua con hielo. El material no soluble se recogió por filtración para proporcionar 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina. Rt = 1.07 min (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,06 (s, 1H).

40 **b) 3,6-dicloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona**

A 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (7.00 g, 30.8 mmol) en tBuOH seco (80 ml) se añadió KOH (5.18 g, 92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante el fin de semana. El disolvente se evaporó y el sólido residual se repartió entre AcOEt y HCl acuoso 2N. La suspensión resultante se trató mediante ultrasonidos y se filtró. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió AcOEt, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a HV para proporcionar una mezcla

de 3,6-dicloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona y 5,6-dicloro-3-nitropiridina-2(1H)-ona. $M/z = 207/209/211$ [M-H]⁻, $R_t = 0,57-0,65$ minuto (UPLC Método B2).

c) 3-cloro-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona

5

A 1H-pirazol (2.68 g, 39.4 mmol) en THF seco (120 ml) se añadió en porciones NaH (1.62 g, 40.4 mmol, 60% en aceite mineral) a -10°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de 3,6-dicloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona y 5,6-dicloro-3-nitropiridin-2(1H)-ona (2,51 g, 9,85 mmol) se añadió en porciones y luego se añadió THF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h, se enfrió bruscamente con cuidado con agua y la mezcla se evaporó a sequedad. El sólido residual se repartió entre AcOEt y HCl acuoso 2N. La suspensión resultante se trató mediante ultrasonidos y se filtró. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió DCM, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a HV para proporcionar una mezcla de 3-cloro-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona y 5-cloro-3-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona. $M/z = 241/243$ [M+H]⁺, $R_t = 0,61-0,66$ minuto (UPLC Método B2).

10

15

d) 3-cloro-1-metil-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona

A una mezcla de 3-cloro-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona y 5-cloro-3-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona (3.12 g, 7.0 mmol) en DMF seca (50 ml) se añadieron a TA K₂CO₃ (3.01 g, 21.78 mmol) y a 0°C gota a gota yodometano (1.02 ml, 16.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, la suspensión se filtró y el sólido resultante se secó bajo HV a 50°C. El sólido se suspendió en DCM, se trituró, se trató con ultrasonidos, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante dos cromatografías de resolución instantánea subsiguientes sobre gel de sílice (primero: hexano/TBME 1/0 a 0/1, segundo: DCM / TBME 1/0 a 0/1) para proporcionar 3-cloro-1-metil-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona. $M/z = 255/257$ [M+H]⁺, $R_t = 0,96$ minuto (UPLC Método B2). ¹H RMN (400MHz, DMSO *d*₆) δ ppm: 8,83 (s, 1H) 8,59 (m, 1H) 7,95 (m, 1H), 6,67 (m, 1H) 4,10 (s, 3H)

20

25

30

35

e) 5-amino-3-cloro-1-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona

3-cloro-1-metil-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona (682 mg, 2.68 mmol) en EtOH (18 ml) se añadió NH₄Cl acuoso 7M (3.83 ml, 26.8 mmol), seguido de polvo de hierro (450 mg, 8.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El sólido resultante se trató con Et₂O se trituró, se trató mediante ultrasonidos, se filtró la suspensión y el filtrado se evaporó para proporcionar 5-amino-3-cloro-1-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona. $M/z = 225/227$ [M+H]⁺, $R_t = 0,78$ minuto (UPLC Método B2). ¹H RMN (600MHz, DMSO *d*₆) δ ppm: 7,99 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,43 (t, 1H), 5,60 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H).

30

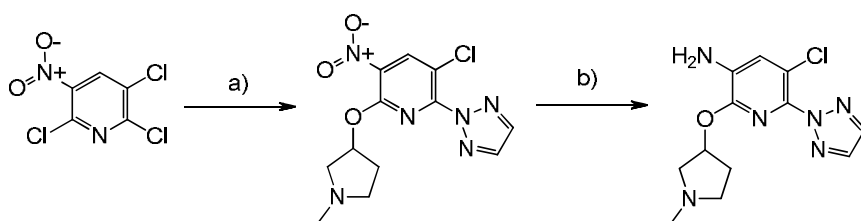
35

40

45

50

E11: 5-cloro-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina



40

a) 3-cloro-6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina

A NaH (97 mg, 2.42 mmol; 60% en aceite mineral) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió 1-metilpirrolidin-3-ol (229 mg, 2.20 mmol). Después de 30 min de agitación a TA, se añadió 2,3,6-tricloro-5-nitropiridina (500 mg, 2.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A NaH (97 mg, 2.42 mmol; 60% en aceite mineral) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió 2H-1,2,3-triazol (157 mg, 2.20 mmol) y después de 10 min de agitación a TA, el 2H-1,2,3-triazol activado se añadió a 0°C en la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción obtenida se agitó a TA durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A4) para proporcionar 3-cloro-6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina. $M/z = 325-327$ [M+H]⁺, $R_t = 0,56$ minuto (UPLC Método B2).

45

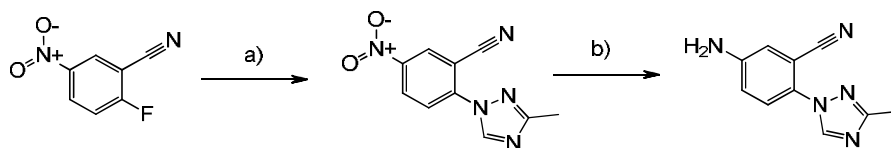
50

55

b) 5-cloro-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

5-cloro-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina se preparó análogamente a E10 etapa e) utilizando 3-cloro-6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina en lugar de 3-cloro-1-metil-5-nitro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2(1H)-ona. $M/z = 295-297$ [M+H]⁺, $R_t = 0,49$ minuto (UPLC Método B2).

55

E12: 5-amino-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo**a) 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenzonitrilo**

5

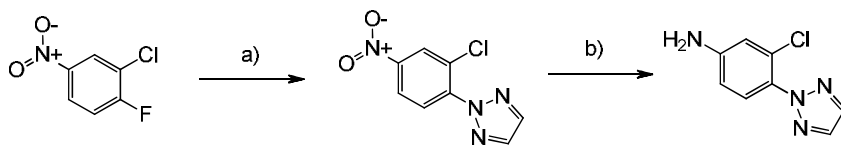
2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (2.37 g, 14.3 mmol), 3-metil-1H-1,2,4-triazol (1.18 g, 14.3 mmol) y K_2CO_3 (3.94 g, 28.5 mmol) en DMF (20 ml) se agitaron a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A4) para proporcionar 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenzonitrilo. $M/z = 230 [M+H]^+$, $R_t = 0,69$ minuto (UPLC Método B5).

10

b) 5-amino-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo

15

2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenzonitrilo (741 mg, 3.23 mmol) en EtOH (75 ml) se hidrogenó a través de H-Cube® (cartucho de Pd/C, 30°C, 40 bares, 1 ml/min). La solución resultante se evaporó a sequedad para proporcionar 5-amino-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo. $M/z = 200 [M+H]^+$, $R_t = 0,48$ minuto (UPLC Método B6).

E13: 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina

20

a) 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol

25

A 2H-1,2,3-triazol (2.0 g, 29 mmol) en DMF (145 ml) se añadió NaH (1.16 g, 29 mmol, 60% en aceite mineral) a TA y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de enfriar a 0°C, se añadió 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzene (4.6 g, 26.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 h y luego a TA durante 1.5 h. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por columna de gel de sílice (heptano/AcOEt: 90/10 a 50/50) para proporcionar 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol. $M/z = 225-227 [M+H]^+$, $R_t = 0,95$ minuto (UPLC Método B3).

30

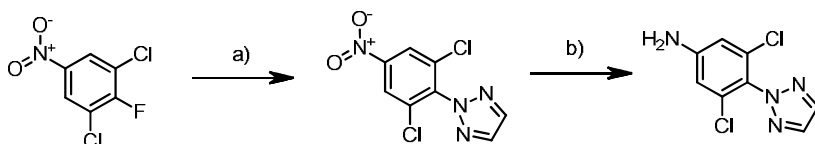
b) 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina

35

A 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (2.24 g, 9.97 mmol) en EtOH (130 mL) se añadieron HCl ac. 2N (67 ml) y cloruro de estaño(II) (9.5 g, 50 ml) a TA. La suspensión blanca se agitó a 85°C durante 45 min. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa concentrada de NaOH a 0°C y se extrajo con TBME/EtOH (9/1). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano / AcOEt : 90/10 a 25/75) para proporcionar 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina. $M/z = 195-197 [M+H]^+$, $R_t = 0,88$ minuto (UPLC Método B3).

E14: 3,5-dicloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina

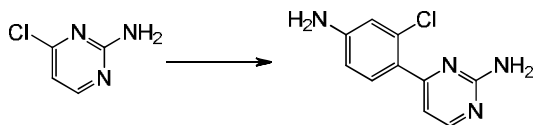
40



3,5-dicloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina se preparó en analogía al procedimiento E13 etapas a) y b) utilizando 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitrobenzene en lugar de 3-cloro-4-fluoronitro-benceno. La etapa a) se realizó durante la noche. $M/z = 229-231 [M+H]^+$, $R_t = 0,93$ minuto (UPLC Método B3).

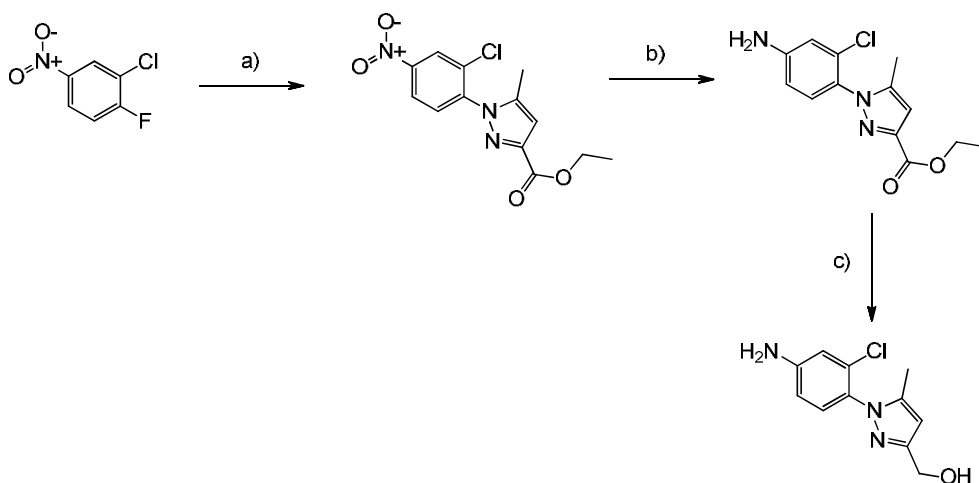
45

E15: 4-(4-amino-2-clorofenil)pirimidin-2-amina



A propanol (8 ml) se añadieron 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (320 mg, 1.26 mmol), 2-amino-4-cloropirimidina (164 mg, 1.26 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 1 M (3.8 ml, 3.8 mmol). Después de 10 min de agitación, se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (44 mg, 0.063 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió bruscamente con H_2O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/AcOEt) para proporcionar 4-(4-amino-2-clorofenil)pirimidin-2-amina. $M/z = 221$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,54$ minuto (UPLC Método B2).

10 **E16: (1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol**



a) 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

15 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1g, 5.70 mmol), 3-metilpirazol-3-carboxilato de etilo (0.88 g, 5.70 mmol) y K_2CO_3 (0.95 g, 6.84 mmol) en DMF (15 ml) se agitaron a TA durante la noche. Se añadió agua, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a HV para proporcionar 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. $M/z = 310$ -312 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 1,05$ minuto (UPLC Método B2).

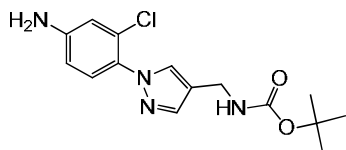
20 b) 1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.0 g, 3.23 mmol) en AcOH (50 ml) se añadió polvo de hierro (1.80 g, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2.5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se trató con DCM y se filtró. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar 1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. $M/z = 280$ -282 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,90$ minuto (UPLC Método B2).

c) (1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol

30 A 1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0.81 g, 2.90 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota LiAlH_4 2 M en THF (2.17 ml, 4.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con cuidado con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar (1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol. $M/z = 238$ -240 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,61$ minuto (UPLC Método B2).

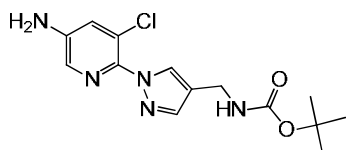
35 **E17: ((1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo**



((1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo se preparó análogamente a E16 etapas a) y b) utilizando ((1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo en lugar de 3-metilpirazol-3-carboxilato de etilo. La etapa b) se realizó a TA durante la noche, M/z = 323-325 [M+H]⁺, Rt = 0,90 minuto (UPLC Método B2).

5

E18: ((1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

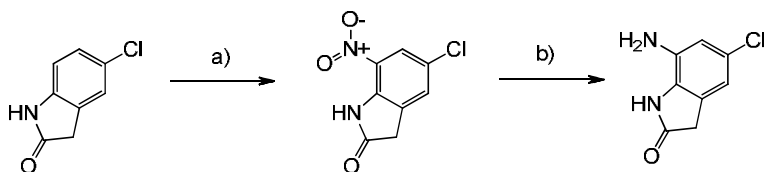


((1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo se preparó análogamente a como se describe para E16 etapas a) y b) utilizando 2,3-dicloro-5-nitropiridina en lugar de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno y utilizando ((1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo en lugar de 3-metilpirazol-3-carboxilato de etilo. La etapa b) se realizó a TA durante la noche, M/z = 324-326 [M+H]⁺, Rt = 0,81 minuto (UPLC Método B2).

10

E19: (1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol

15



a) 5-cloro-7-nitroindolin-2-ona

A 5-cloro oxindol (1.0 g, 5.97 mmol) en H₂SO₄ (20 ml) a 0°C se añadió gota a gota KNO₃ (0.72 g, 7.16 mmol) en H₂SO₄ (20 ml). Después de agitar a 0°C durante 15 min, la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 45 min. La mezcla se enfrió a TA y se vertió en hielo. La suspensión se filtro, se lavó con agua y se secó bajo HV para proporcionar 5-cloro-7-nitroindolin-2-ona. M/z = 211 [M-H]⁻, Rt = 0,76 minuto (UPLC Método B2).

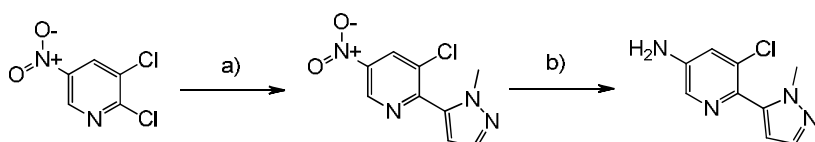
25

b) 7-amino-5-cloroindolin-2-ona

A 5-cloro-7-nitroindolin-2-ona (1.2 g, 5.64 mmol) en AcOH (80 ml) se añadió polvo de hierro (3.15 g, 56.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se evaporó y el residuo se trató con DCM y se filtró. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 7-amino-5-cloroindolin-2-ona. M/z = 183-185 [M+H]⁺, Rt = 0,62 minuto (UPLC Método B2).

30

E20: (1-(4-amino-2-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol



35

a) 3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitropiridina

A 2,3-dicloro-5-nitropiridina (0.30 g, 1.56 mmol) en 1,4-dioxano (10.5 ml) se añadieron éster pinacólico del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico (0.32 g, 1.56 mmol), agua (2.4 ml) y K₂CO₃ (1.29 g, 9.3 mmol). Bajo argón, se añadió Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0.078 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 140°C durante 20 min. Se añadieron agua y

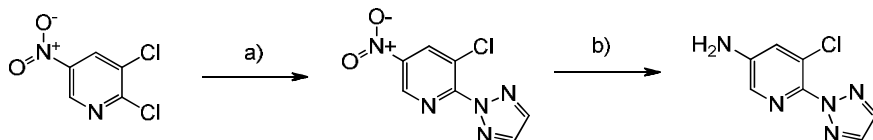
40

AcOEt, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice (heptano/AcOEt 85/15 a 15/85) para proporcionar 3-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-nitropiridina. $M/z = 239-241$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,85$ minuto (UPLC Método B2).

5 b) 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-amina

5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-amina se preparó análogamente a como se describe para G32 etapa b). $M/z = 209-211$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,60$ minuto (UPLC Método B2).

10 **E21: 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina**



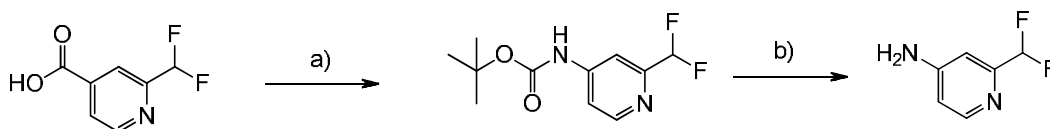
15 a) 3-cloro-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina

15 A una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1.0 g, 5.18 mmol) y K_2CO_3 (1.43 g, 10.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (0.360 ml, 6.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. Dado que la reacción fue incompleta, se añadió 2H-1,2,3-triazol adicional (0.300 ml, 5.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El residuo se recogió en DCM, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 7/3) para proporcionar 3-cloro-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina. $R_t = 0,75$ minuto (UPLC Método B1), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,39 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,33 (s, 2H).

25 b) 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina

25 A una solución de 3-cloro-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (500 mg, 2.22 mmol) en HCl 1.25M en MeOH (35.5 ml, 44 mmol) a TA se añadió en porciones cloruro de estaño(II) (2.1 g, 11.1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se diluyó con DCM. La mezcla se basificó con NaOH acuoso 1 N y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 0/1) para proporcionar 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina. $M/z = 196-198$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,50$ minuto (UPLC Método B1), ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,05 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,20 (d, 2H).

35 **E22: 2-(difluorometil)piridin-4-amina**

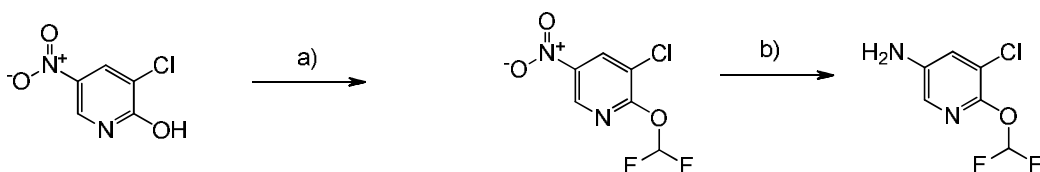


40 a) 2-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo

40 A una solución de ácido 2-(difluorometil)isonicotínico (500 mg, 2.89 mmol) en tBuOH (30 ml) se añadieron DPPA (0.75 ml, 3.47 mmol), seguido de Et_3N (1.21 ml, 8.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego la mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla se concentró, el residuo se recogió en AcOEt y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 1/1) para proporcionar 2-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo. $M/z = 245$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,96$ minuto (UPLC Método B1).

45 b) 2-(difluorometil)piridin-4-amina

50 A una solución de 2-(difluorometil)piridin-4-il)carbamato de terc-butilo (125 mg, 0.51 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (2.56 ml, 10.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se evaporó y se secó en HV para proporcionar 2-(difluorometil)piridin-4-amina. $M/z = 145$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R_t = 0,19$ minuto (UPLC Método B1).

E23: 5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-amina**a) 3-cloro-2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina**

5

En un matraz secado por una pistola de aire caliente bajo argón a TA, a una solución de 3-cloro-5-nitropiridin-2-ol (1.0 g, 5.73 mmol) en CH₃CN (100 ml) se añadió en porciones NaH al 60% en aceite mineral (619 mg, 15.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. Luego, se añadió gota a gota ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)-acético (1.0 ml, 9.74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min. La mezcla se enfrió a 0°C y se enfrió bruscamente mediante la adición gota a gota de agua (50 ml). La mezcla se diluyó con AcOEt y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (n-hexano/TBME: 1/0 a 8/2) para proporcionar 3-cloro-2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina. Rt = 0,99 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,11 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 7,84 (t, 1H).

10

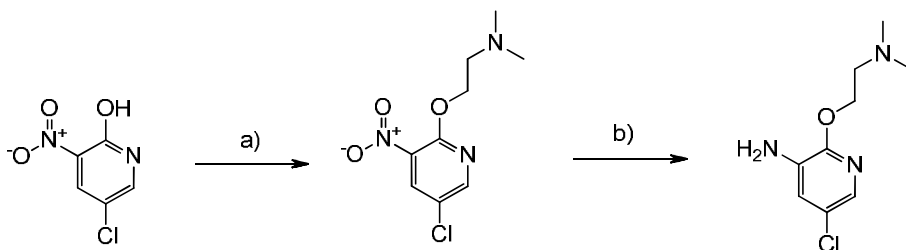
15

b) 5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-amina

A una solución de 3-cloro-2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina (454 mg, 2.02 mmol) en AcOH (5 ml) a TA se añadió polvo de hierro (1.13 g, 20.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con tolueno y se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se filtró sobre una almohadilla de Celite incorporada en DCM. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-amina. M/z = 195-197 [M+H]⁺, Rt = 0,82 minuto (UPLC Método B2).

20

25

E24: 5-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina**a) 2-((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetiletanamina**

A una solución de 5-cloro-3-nitropiridin-2-ol (1.0 g, 5.61 mmol), 2-dimetilamino)etanol (0.63 ml, 6.18 mmol) y trifetilfosfina (1.79 g, 6.74 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió DEAD (1.0 ml, 6.18 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. Luego se añadieron 2-dimetilamino)etanol adicional (0.63 ml, 6.18 mmol), trifetilfosfina (1.79 g, 6.74 mmol) y DEAD (1.0 ml, 6.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (heptano/AcOEt: 4/6 a 0/1) y luego por HPLC preparativa (Método A4) para proporcionar 2-((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetiletanamina. M/z = 246-248 [M+H]⁺, Rt = 0,47 minuto (UPLC Método B2).

30

35

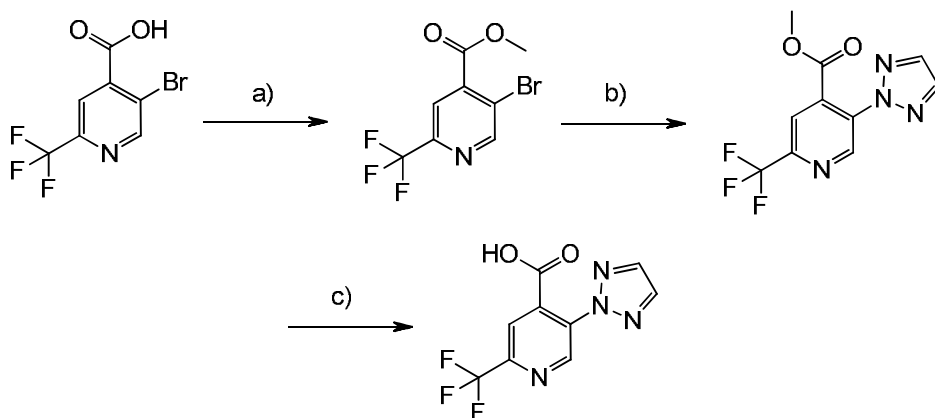
b) 5-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina

Una mezcla de 2-((5-cloro-3-nitropiridin-2-il)oxi)-N,N-dimetiletanamina (235 mg, 0.96 mmol) y hierro (534 mg, 9.6 mmol) en EtOH (4 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (1 ml) se agitó a 100°C durante 2 días. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH + NH₃ al 0.1%: 1/0 a 4/6) para proporcionar 5-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina. M/z = 216-218 [M+H]⁺, Rt = 0,44 minuto (UPLC Método B2), ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ: 7,34 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,76 (s, 6H).

40

45

Parte F: Síntesis de ácidos heteroaromáticos

F1: Ácido 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotínico5 **b) 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo**

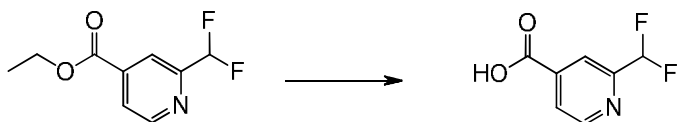
A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotínico (1.0 g, 3.70 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) a TA se añadió trimetilsilildiazometano (0.85 g, 7.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 1/0 a 8/2) para proporcionar 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo. Rt = 1,08 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,14 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

15 **b) 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo**

Una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo (200 mg, 0.70 mmol), 1H-1,2,3-triazol (65 mg, 0.92 mmol) y Cs₂CO₃ (252 mg, 0.78 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 1/0 a 1/1) para proporcionar isonicotinato de 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)metilo. M/z = 273 [M+H]⁺, Rt = 1,01 minuto (UPLC Método B1).

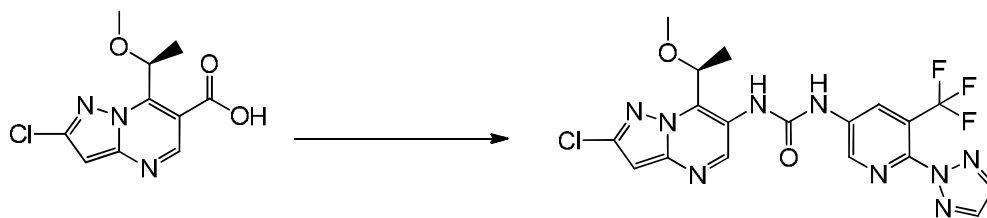
20 **c) Ácido 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotínico**

A una solución de 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo (75 mg, 0.276 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió NaOH acuoso 2M (0.15 ml, 0.30 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con HCl acuoso 1 N a pH 2-3, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar ácido 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotínico. M/z = 257 [M-H]⁻, Rt = 0,42 minuto (UPLC Método B1).

30 **F2: Ácido 2-(difluorometil)isonicotínico**

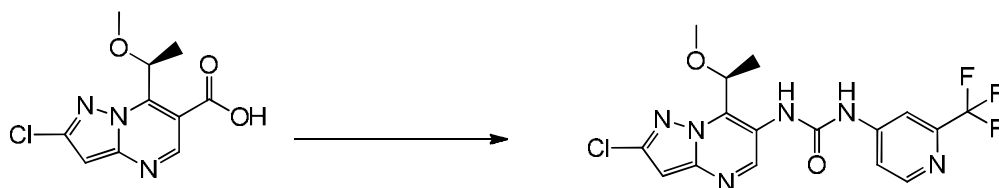
A una solución agitada de 2-(difluorometil)isonicotinato de etilo (835 mg, 4.15 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH 2 M en agua (2.59 ml, 5.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se evaporó. El residuo se recogió en HCl acuoso 1 N (pH 4) y la mezcla se extrajo con DCM (10 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar ácido 2-(difluorometil)isonicotínico. M/z = 174 [M+H]⁺, Rt=0,42 minuto (UPLC Método B2).

40 **Ejemplo 1: (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea**



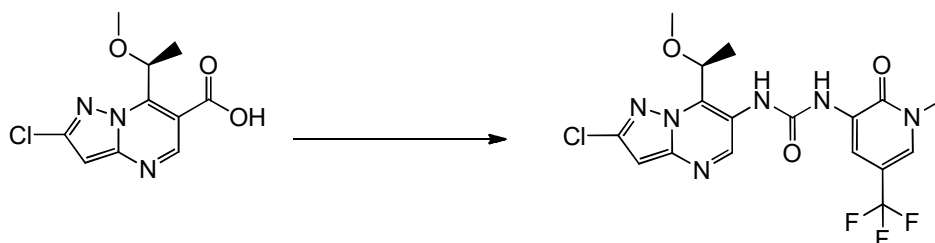
5 A una solución de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (380 mg, 1.49 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en un vial sellado se añadieron DPPA (0.38 ml, 1.78 mmol) y Et₃N (0.62 ml, 4.46 mmol). La solución amarilla se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (681 mg, 2.97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100°C. Después de enfriar a TA, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH: 100/0 a 80/20), luego el producto se precipitó en MeOH y se filtró para proporcionar (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 482-484 [M+H]⁺, Rt = 4,41 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,43 (c, 1H), 1,59 (d, 3H).

15 **Ejemplo 2: (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea**



20 A una solución de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (1.3 g, 4.78 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron DPPA (1.24 ml, 5.74 mmol) y Et₃N (3.33 ml, 23.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1.55 g, 9.56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 0/1). Después, el residuo se recogió en MeOH y se calentó hasta su disolución. Después de enfriar a TA, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó para proporcionar (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea. M/z = 415-417 [M+H]⁺, Rt = 4,18 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,38 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,41 (c, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

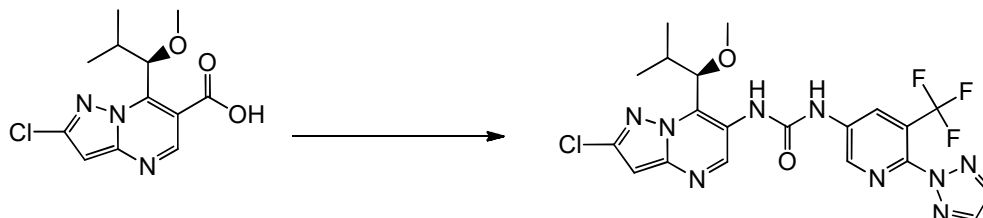
30 **Ejemplo 3: (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea**



35 A una solución de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (70 mg, 0.274 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron DPPA (0.071 ml, 0.329 mmol) y Et₃N (0.19 ml, 1.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 3-amino-1-metil-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (52.6 mg, 0.274 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se extrajo con AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt: 1/0 a 0/1). El producto se purificó luego de nuevo por HPLC preparativa (Método A1), las fracciones se combinaron, se extrajo con AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se secó bajo HV para proporcionar (S)-1-(2-

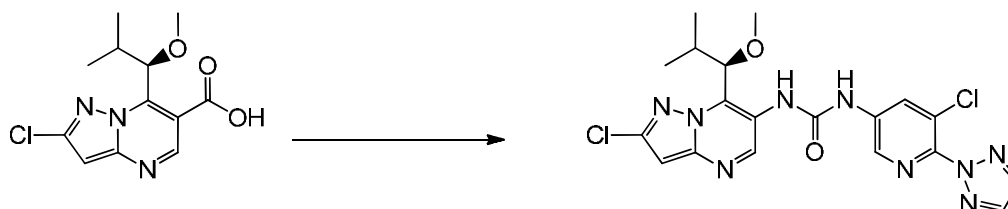
cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea. $M/z = 445-447 [M+H]^+$, $R_t = 4,32$ minuto (HPLC Método C1), 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 9,59 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (bs, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,38 (c, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

5 **Ejemplo 4: (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea**



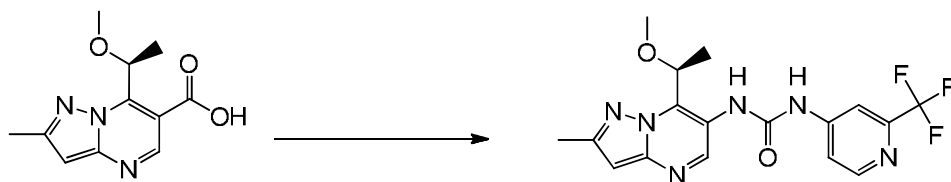
10 A una solución bajo argón de ácido (R)-2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (70 mg, 0.165 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadieron DPPA (0.044 ml, 0.199 mmol) y Et_3N (0.115 ml, 0.827 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (45.5 mg, 0.199 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió difenil fosforil azida adicional (0.044 ml, 0.199 mmol) y Et_3N (0.115 ml, 0.827 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2.5 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante SFC preparativa (Método A5) y las fracciones se liofilizaron para proporcionar (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. $M/z = 510-512 [M+H]^+$, $R_t = 5,42$ (HPLC Método C1), 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,09 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,36 (s, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

15 **Ejemplo 5: (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea**



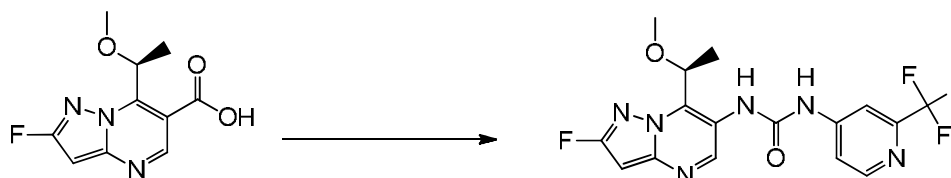
25 A una solución bajo argón de ácido (R)-2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (70 mg, 0.165 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadieron DPPA (0.044 ml, 0.199 mmol) y Et_3N (0.115 ml, 0.827 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (38.8 mg, 0.199 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se añadió difenil fosforil azida (0.044 ml, 0.199 mmol) y Et_3N (0.115 ml, 0.827 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2.5 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y $NaHCO_3$ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante SFC preparativa (Método A5) y las fracciones se liofilizaron. El producto se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método A2) y las fracciones se liofilizaron para proporcionar (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. $M/z = 476-478 [M+H]^+$, $R_t = 4,70$ (HPLC Método C1), 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 10,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,38 (d, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

35 **Ejemplo 6: (S)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea**



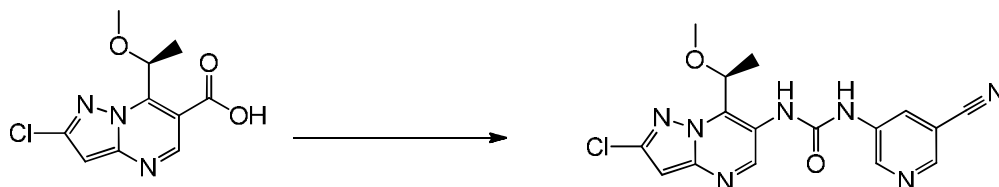
5 A una solución de ácido (S)-7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (100 mg, 0.425 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron DPPA (0.110 ml, 0.510 mmol) y Et₃N (0.296 ml, 2.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 2- (trifluorometil)piridin-4-amina (138 mg, 0.850 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C. AcOEt y se añadió NaHCO₃ saturado acuoso y se separaron las fases. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt.: 1/0 a 0/1). El producto se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método A1), las fracciones se combinaron, se extrajeron con AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se secó en HV para proporcionar (S)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea. M/z = 395 [M+H]⁺, Rt = 3,54 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,31 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,50 (c, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

15 **Ejemplo 7: (S)-1-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea**



20 A una solución de ácido (S)-2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (140 mg, 0.556 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) bajo argón se añadieron DPPA (0.144 ml, 0.667 mmol) y Et₃N (0.23 ml, 1.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Luego, se añadió 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (135 mg, 0.834 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla se extrajo con AcOEt y salmuera. La capa orgánica se secó sobre un cartucho separador de fase (IST) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt.: 1/0 a 1/9). El producto se disolvió en MeOH caliente y, después de enfriar a TA, la mezcla se centrifugó y las aguas madre se separaron para proporcionar un sólido. El producto se purificó luego adicionalmente por HPLC preparativa (Método A1), las fracciones se combinaron, se extrajeron con DCM y NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre un cartucho separador de fase (IST), se evaporó y se secó en HV para proporcionar (S)-1-(2-metil-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea. M/z = 399 [M+H]⁺, Rt = 3,90 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,34 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,32 (c, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

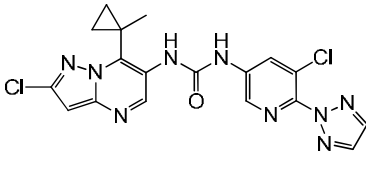
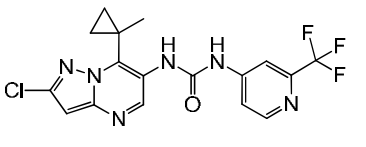
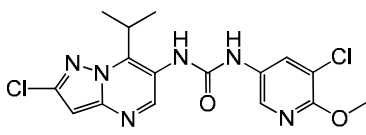
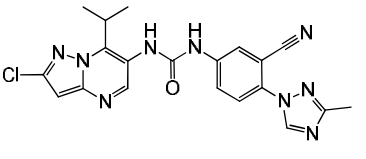
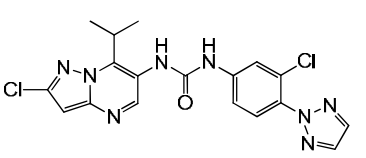
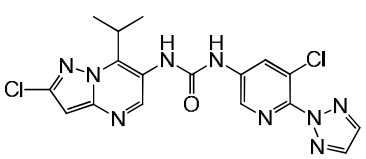
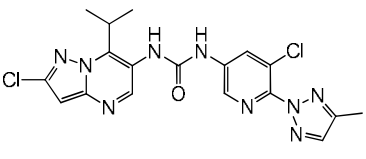
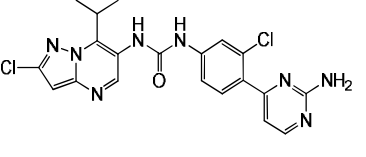
30 **Ejemplo 8: (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cianopiridin-3-il)urea**

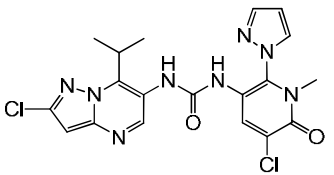
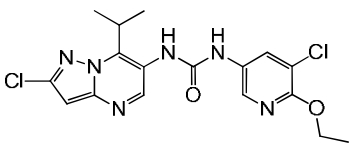
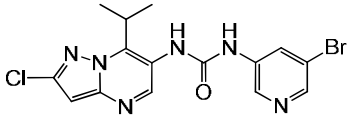
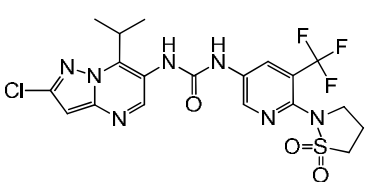
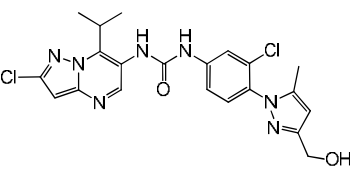
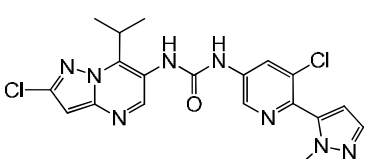
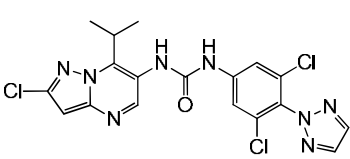
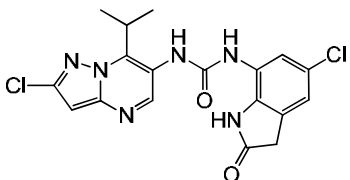


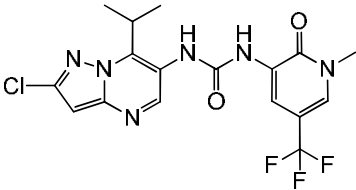
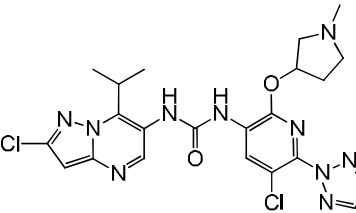
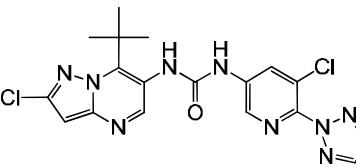
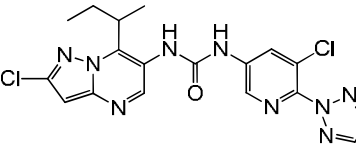
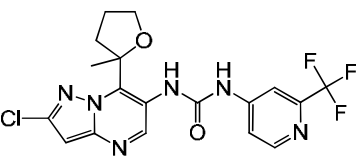
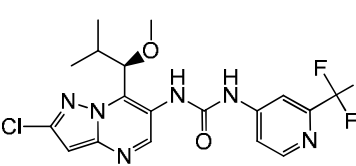
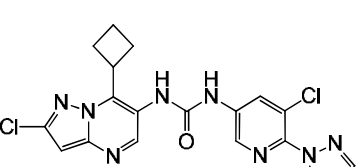
35 A una solución de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (50 mg, 0.19 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 ml) se añadieron DPPA (0.051 ml, 0.228 mmol) y Et₃N (0.079 ml, 0.569 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 5-aminonicotinonitrilo (67.8 mg, 0.569 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice (ciclohexano/AcOEt.: 1/0 a 0/1) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cianopiridin-3-il)urea. M/z = 372-374 [M+H]⁺, Rt = 3,18 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,41 (c, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).

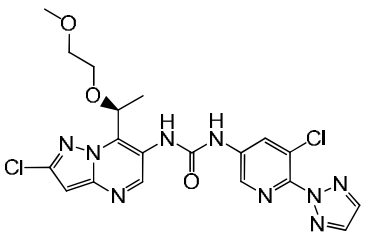
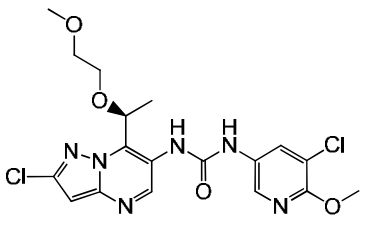
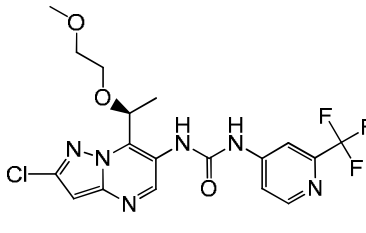
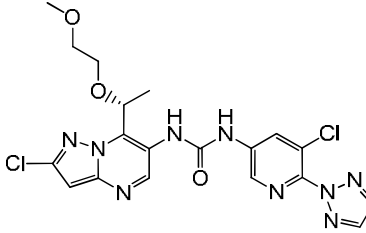
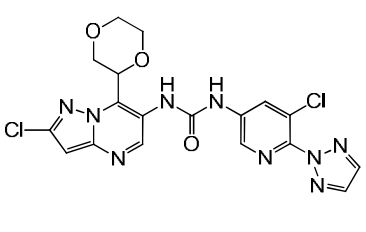
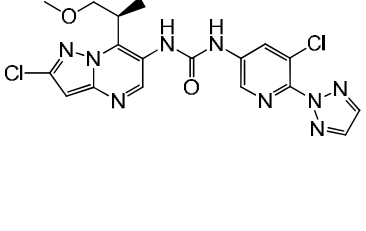
En analogía con el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes ejemplos:

Ej	Estructura	Nombre	Análítica
<u>9</u>		(S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 411-413 [M+H] ⁺ , Rt = 4,33 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,68 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,41 (c, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).
<u>10</u>		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 448-450 [M+H] ⁺ , Rt = 3,99 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,33 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,42 (c, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).
<u>11</u>		(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea	M/z = 444-446 [M+H] ⁺ , Rt = 3,30 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,23 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,44 (c, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).
<u>12</u>		(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)urea	M/z = 381-383 [M+H] ⁺ , Rt = 3,67 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,21 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,40 (c, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).
<u>13</u>		3-cloro-5-(3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)benzoato de (S)-metilo	M/z = 438-440 [M+H] ⁺ , Rt = 2,38 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,08 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,42 (bs, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,41 (c, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).
<u>14</u>		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 462-464 [M+H] ⁺ , Rt = 4,49 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,87 (s, 6H).
<u>15</u>		1-(2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 429-431 [M+H] ⁺ , Rt = 4,73 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,86 (s, 6H).

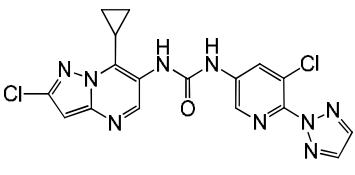
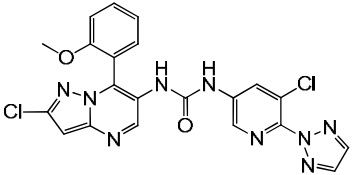
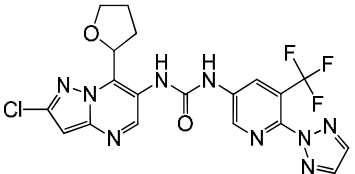
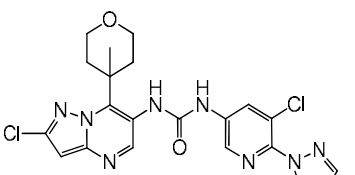
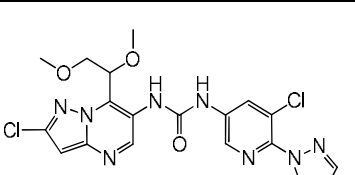
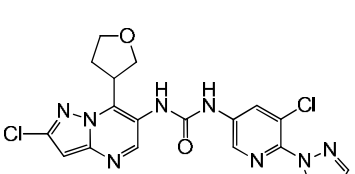
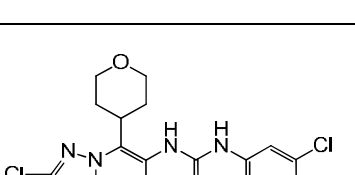
16		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 444-446 [M+H] ⁺ , Rt = 4,13 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,85 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).
17		1-(2-cloro-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	[a], M/z = 411-413 [M+H] ⁺ , Rt = 4,35 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,97 (bs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,91 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,03 (d, 2H), 0,97 (d, 2H).
18		1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 395-397 [M+H] ⁺ , Rt = 4,38 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,07 (bs, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 1,47 (d, 6H).
19		1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)urea	M/z = 436-438 [M+H] ⁺ , Rt = 0,93 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm: 8,85 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,57 (d, 6H).
20		1-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 431 [M+H] ⁺ , Rt = 4,43 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,43 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 1,49 (d, 6H).
21		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 432-434 [M+H] ⁺ , Rt = 4,31 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,71 (bs, 1H), 8,76 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 1,49 (d, 6H).
22		1-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 446 [M+H] ⁺ , Rt = 1,08 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,67 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (d, 6H).
23		1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 457-459 [M+H] ⁺ , Rt = 0,97 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,37 (bs, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 1,48 (d, 6H).

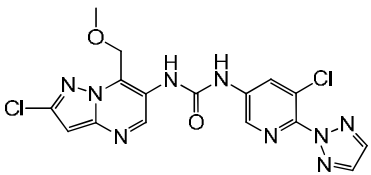
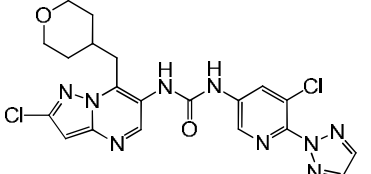
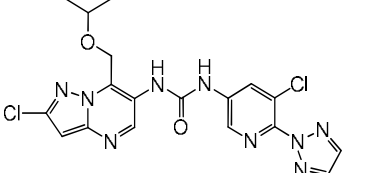
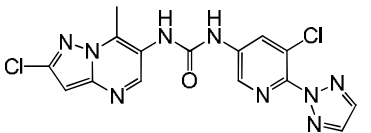
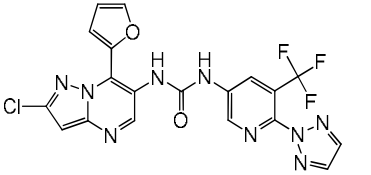
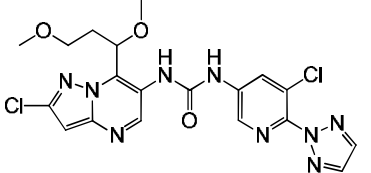
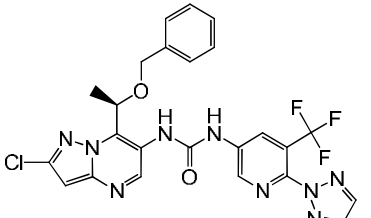
24		1-(5-cloro-1-metil-6-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 461-463 [M+H] ⁺ , Rt = 1,22 minuto (UPLC Método B1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,00 (bs, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 1,49 (d, 6H).
25		1-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 410-412 [M+H] ⁺ , Rt = 4,80 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,98 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (bs, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,34 (c, 2H), 3,78 (m, 1H), 1,47 (d, 6H), 1,33 (t, 3H).
26		1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 409-411 [M+H] ⁺ , Rt = 3,76 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,38 (bs, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,47 (d, 6H).
27		1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea	[a], M/z = 518-520 [M+H] ⁺ , Rt = 4,32 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,62 (bs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (bs, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,27 (m, 3H), 1,49 (d, 6H).
28		1-(3-cloro-4-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 474-476 [M+H] ⁺ , Rt = 0,96 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,39 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,05 (bs, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (d, 6H).
29		1-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 445-447 [M+H] ⁺ , Rt = 1,03 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,61 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,81 (m, 4H), 1,48 (d, 6H).
30		1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(3,5-dicloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)urea	M/z = 465-467 [M+H] ⁺ , Rt = 1,16 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm: 8,45 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,78 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (hept., 1H), 1,58 (d, 6H).
31		1-(5-cloro-2-oxoindolin-7-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 419-421 [M+H] ⁺ , Rt = 0,97 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 1,49 (d, 6H).

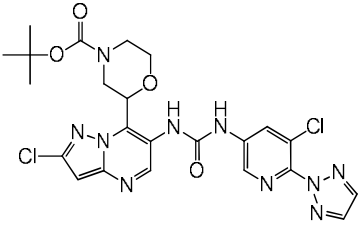
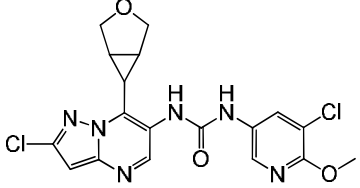
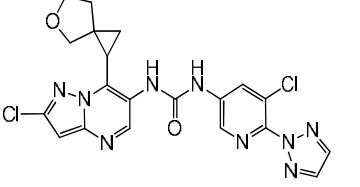
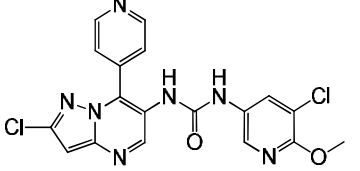
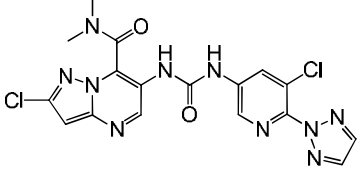
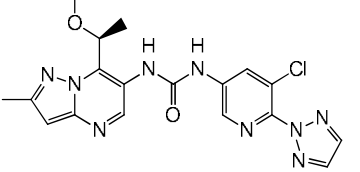
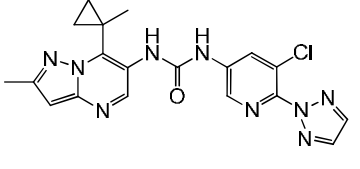
32		1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea	M/z = 429-431 [M+H] ⁺ , Rt = 4,54 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,47 (d, 6H).
33		1-(5-cloro-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 531-533 [M+H] ⁺ , Rt = 0,85 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm: 8,70 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (bs, 2H), 6,68 (s, 2H), 5,56 (td, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,52 (d, 6H).
34		1-(7-(terc-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea	[a], M/z = 446-448 [M+H] ⁺ , Rt = 4,71 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,88 (bs, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,54 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 1,68 (s, 9H).
35		1-(7-(sec.-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea	M/z = 446-448 [M+H] ⁺ , Rt = 2,18 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,70 (bs, 1H), 8,75 (bs, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,78 (t, 3H).
36		1-(2-cloro-7-(2-metil-tetrahydrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	[a], M/z = 441-443 [M+H] ⁺ , Rt = 5,15 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,44 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,09 (td, 1H), 3,79 (td, 1H), 2,52-2,50 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).
37		(R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	[a], M/z = 443-445 [M+H] ⁺ , Rt = 5,30 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,46 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,07 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).
38		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-ciclobutilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 444-446 [M+H] ⁺ , Rt = 4,37 (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,75 (bs, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,86 (c, 1H).

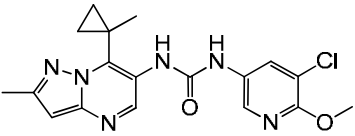
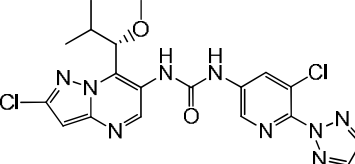
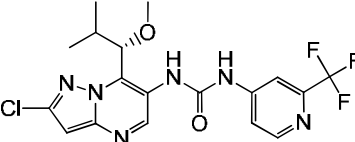
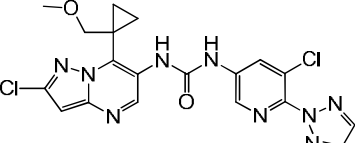
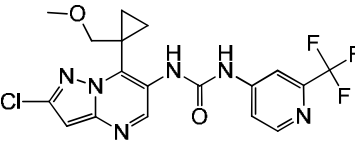
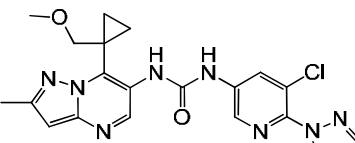
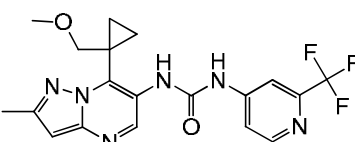
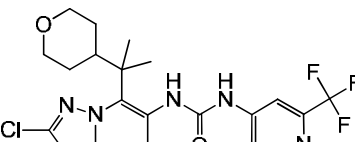
39		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 492-494 [M+H] ⁺ , Rt = 4,16 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,29 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,61 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,56 (c, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,60 (d, 3H).
40		(S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 455-457 [M+H] ⁺ , Rt = 4,49 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,63 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,54 (c, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,64 (ddd, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,58 (d, 3H).
41		(S)-1-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 459-461 [M+H] ⁺ , Rt = 4,40 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,40 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,54 (c, 1H), 3,65 (ddd, 1H), 3,51 (ddd, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,58 (d, 3H).
42		(R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 492-494 [M+H] ⁺ , Rt = 4,17 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,25 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,56 (c, 1H), 3,69-3,64 (ddd, 1H), 3,56-3,51 (ddd, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,60 (d, 3H).
43		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,4-dioxan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 476-478 [M+H] ⁺ , Rt = 4,08 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,33 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,92 (td, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H).
44		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[b] SFC quiral preparativa. Rt = 7,11 minuto, M/z = 462-464 [M+H] ⁺ , Rt = 1,04 minuto (UPLC Método B1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,92 (bs, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,79 (bs, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,99 (c, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,44 (d, 3H).

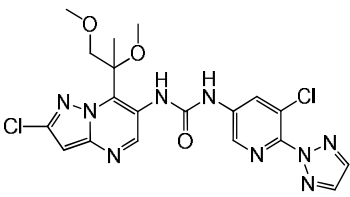
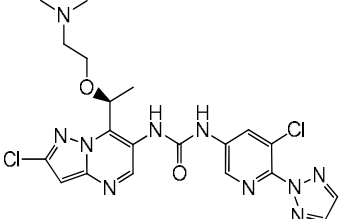
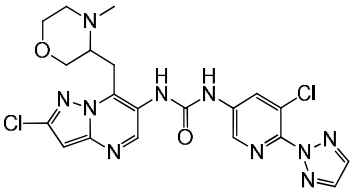
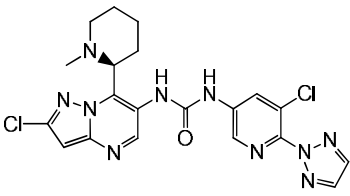
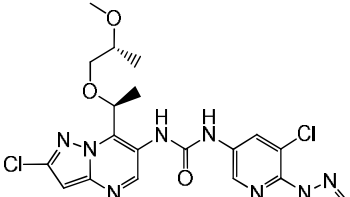
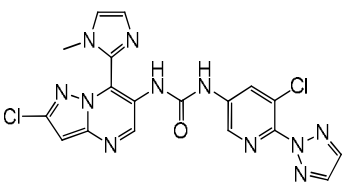
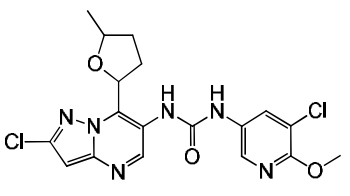
45		(R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[b] SFC quiral preparativa. Rt = 13,27 minuto, M/z = 462-464 [M+H] ⁺ , Rt = 1,04 minuto (UPLC Método B1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,79 (bs, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,98 (c, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,44 (d, 3H).
46		(R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 448-450 [M+H] ⁺ , Rt = 4,00 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,43 (c, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).
47		(R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 415-417 [M+H] ⁺ , Rt = 4,17 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,37 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,41 (c, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).
48		(R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea	M/z = 445-447 [M+H] ⁺ , Rt = 4,31 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,58 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,37 (t, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).
49		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(metoxi(fenil)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 510-512 [M+H] ⁺ , Rt = 5,12 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,53 (s, 3H).
50		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 488-490 [M+H] ⁺ , Rt = 5,07 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,35 (bs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).
51		1-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	[a], M/z = 455-457 [M+H] ⁺ , Rt = 5,28 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,42 (bs, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,93 (bs, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

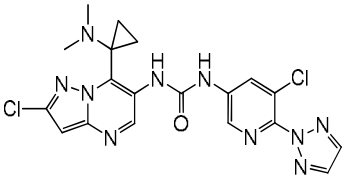
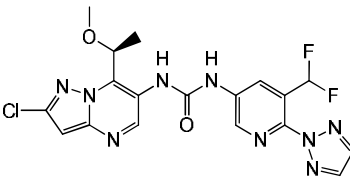
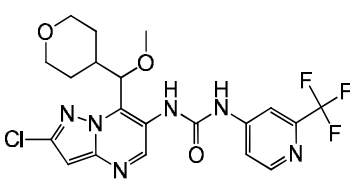
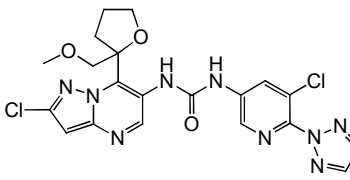
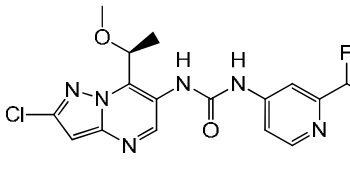
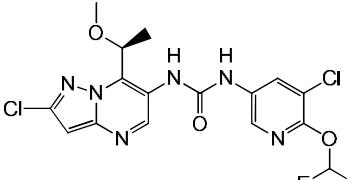
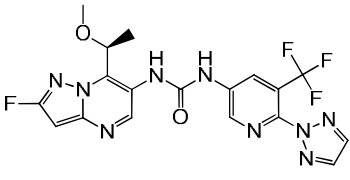
52		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 430-432 [M+H] ⁺ , Rt = 3,80 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,73 (bs, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 2,40 (tt, 1H), 1,54 (dt, 2H), 1,21 (dt, 2H).
53		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 496-498 [M+H] ⁺ , Rt = 4,26 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,63 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,62 (dt, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,73 (s, 3H).
54		1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 494-496 [M+H] ⁺ , Rt = 4,62 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,27 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,23 (c, 1H), 3,96 (c, 1H), 2,08 (m, 4H).
55		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 488-490 [M+H] ⁺ , Rt = 4,17 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,01 (bs, 1H), 8,77 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,71 (s, 3H).
56		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 478-480 [M+H] ⁺ , Rt = 4,01 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,42 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,50 (dd, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).
57		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidrofuran-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 460-462 [M+H] ⁺ , Rt = 3,72 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,77 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 4,00 (t, 1H), 3,94 (c, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,19 (m, 1H).
58		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 472-474 [M+H] ⁺ , Rt = 3,44 minuto (UPLC Método B7), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,72 (bs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,00 (dd, 2H), 3,76 (ddt, 1H), 3,46 (dd, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

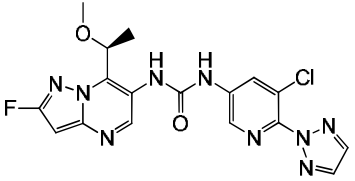
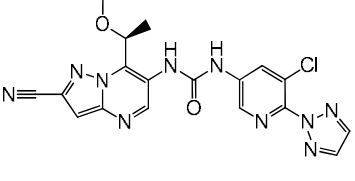
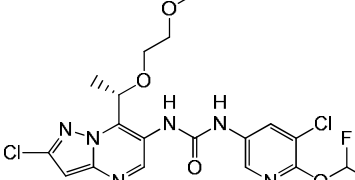
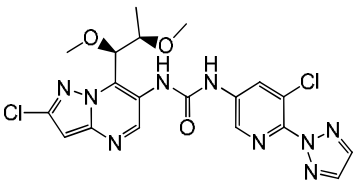
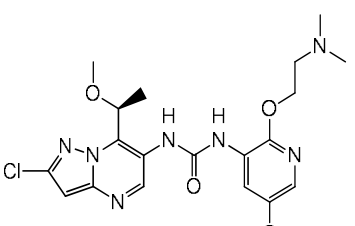
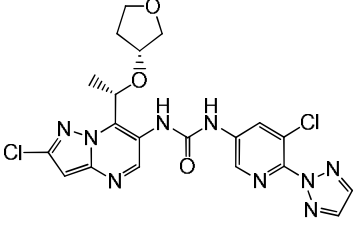
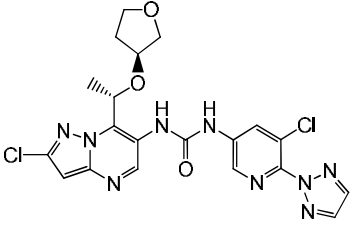
59		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(metoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 434-436 [M+H] ⁺ , Rt = 3,66 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,97 (bs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,39 (s, 3H).
60		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 488-490 [M+H] ⁺ , Rt = 3,87 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,75 (bs, 1H), 8,71 (bs, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,49 (d, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H).
61		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(isopropoximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 462-464 [M+H] ⁺ , Rt = 4,37 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,97 (bs, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).
62		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 404-405 [M+H] ⁺ , Rt = 3,39 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,72 (bs, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).
63		1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(furan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 490-492 [M+H] ⁺ , Rt = 2,22 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,14 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H).
64		1-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,3-dimetoxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 492-494 [M+H] ⁺ , Rt = 2,05 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm: 8,86 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,86 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,45 (dd, 1H), 3,49 (ddd, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H).
65		(R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(benciloxi)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 558-560 [M+H] ⁺ , Rt = 1,29 minuto (UPLC Método B1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,23 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,13 (dd, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,59 (c, 1H), 4,56 (m, 2H), 1,65 (d, 3H).

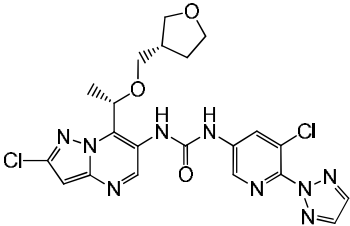
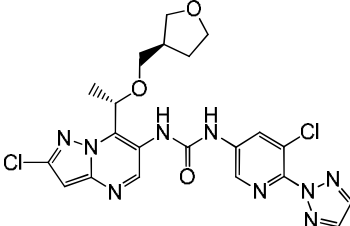
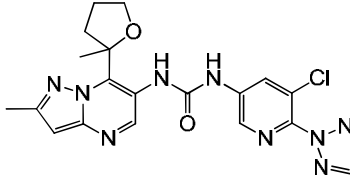
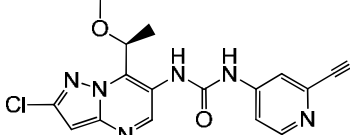
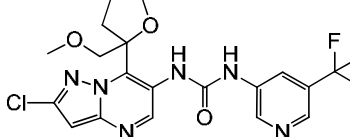
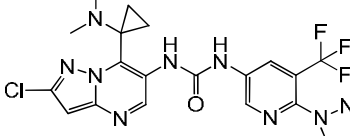
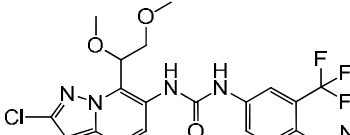
66		2-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo	M/z = 575-577 [M+H] ⁺ , Rt = 2,39 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,39 (m, 2H), 0,70 (s, 9H).
67		1-(7-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)urea	[a], M/z = 435-437 [M+H] ⁺ , Rt = 3,89 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,09 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,93-3,89 (m, 5H), 3,75-3,71 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,17 (t, 1H).
68		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 486-488 [M+H] ⁺ , Rt = 1,83 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm: mezcla diastereoisomérica, 8,57-8,50 (m, 3H), 8,01 (s, 2H), 6,72 (2s, 1H), 4,16-4,10 y 3,85-3,79 (2m, 2H), 3,99-3,85 (m, 2H), 2,59-2,55 y 2,47-2,43 (2m, 1H), 2,36-2,30 y 2,21-2,14 (2m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 1H)
69		1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 430-432 [M+H] ⁺ , Rt = 2,81 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8,95 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).
70		2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)-N,N-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-7-carboxamida	M/z = 461-463 [M+H] ⁺ , Rt = 1,70 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm: 8,87 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,02 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).
71		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 428-430 [M+H] ⁺ , Rt = 3,25 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,25 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,51 (c, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,58 (d, 3H).
72		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 424-423 [M+H] ⁺ , Rt = 3,41 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,81 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,15 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

73		1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a], M/z = 387-388 [M+H] ⁺ , Rt = 3,66 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,00 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).
74		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 476-478 [M+H] ⁺ , Rt = 5,09 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,38 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,46 (bs, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).
75		(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 443-445 [M+H] ⁺ , Rt = 5,31 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,45 (bs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,42 (bs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,80 (d, 3H).
76		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 474-476 [M+H] ⁺ , Rt = 4,35 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,47 (bs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).
77		1-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 441-443 [M+H] ⁺ , Rt = 4,59 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,57 (bs, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).
78		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 454-456 [M+H] ⁺ , Rt = 3,60 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,48 (bs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).
79		1-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 421 [M+H] ⁺ , Rt = 3,81 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,43 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,61 (bs, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,21 (m, 2H), 0,96 (m, 2H).
80		1-(2-cloro-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 483-485 [M+H] ⁺ , Rt = 4,74 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,53 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), un NH no visible.

81		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 492-494 [M+H] ⁺ , Rt = 4,74 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,49 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,26 (d, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).
82		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 505-507 [M+H] ⁺ , Rt = 2,74 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,11 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (c, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,13 (bs, 6H), 1,61 (d, 3H). 2 señales NH oscurcidas.
83		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((4-metilmorfolin-3-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 503-505 [M+H] ⁺ , Rt = 2,73 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,87 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,71 (dt, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (ddd, 1H).
84		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metilpiperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 487-489 [M+H] ⁺ , Rt = 1,51 minuto (HPLC Método C2), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,53 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,40 (m, 1H).
85		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-((R)-2-metoxipropoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 506-508 [M+H] ⁺ , Rt = 4,46 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,56 (c, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,61 (d, 3H), 0,99 (d, 3H).
86		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 470-472 [M+H] ⁺ , Rt = 2,64 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,22 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (bs, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,60 (s, 3H).
87		1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(5-metiltetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 437-439 [M+H] ⁺ , Rt = 4,89 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: mezcla cis/trans 28:72, isómero principal: 9,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,71 (t, 1H), 4,54 (dt, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,53 (m, 1H),

			2,23-2,08 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,28 (d, 3H).
88		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 473-475 [M+H] ⁺ , Rt = 0,93 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ ppm: 8,73 (s, 1H), 8,52 (dd, 2H), 8,02 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,42 (s, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).
89		(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea	M/z = 464-466 [M+H] ⁺ , Rt = 1,09 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,31 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,56 (bs, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,43 (c, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).
90		1-(2-cloro-7-(metoxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 485-487 [M+H] ⁺ , Rt = 4,51 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,43 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,13 (m, 1H).
91		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 504-506 [M+H] ⁺ , Rt = 4,73 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,55 (bs, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).
92		(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 397-399 [M+H] ⁺ , Rt = 3,12 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,28 (bs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,41 (m, 1H), 1,57 (d, 3H), señal OCH ₃ oscurecida por agua.
93		(S)-1-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 447-449 [M+H] ⁺ , Rt = 4,95 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,93 (bs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,46 (bs, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,40 (c, 1H), 1,57 (d, 3H), señal OCH ₃ oscurecida por agua.
94		(S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a] M/z = 466 [M+H] ⁺ , Rt = 4,09 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,41 (bs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 5,35 (c, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).

95		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[a] M/z = 432-434 [M+H] ⁺ , Rt = 3,67 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,26 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,34 (c, 1H), 1,59 (d, 3H), señal OCH ₃ oscurecida por agua.
96		(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-ciano-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 439-441 [M+H] ⁺ , Rt = 4,05 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,43 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 5,49 (c, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,61 (d, 3H).
97		(S)-1-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 491-493 [M+H] ⁺ , Rt = 5,08 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,89 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,46 (bs, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,54 (c, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,58 (d, 3H).
98		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((1R,2R)-1,2-dimetoxipropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 492-494 [M+H] ⁺ , Rt = 4,32 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,53 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (bs, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,24 (d, 3H), una señal OCH ₃ oscurecida por agua.
99		(S)-1-(5-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 468-470 [M+H] ⁺ , Rt = 0,83 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,64 (s, 1H), 9,17 (bs, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,46 (bs, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,62 (c, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,93 (bs, 2H), 2,48 (bs, 6H), 1,65 (d, 3H).
100		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 504-506 [M+H] ⁺ , Rt = 3,97 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,23 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,58 (c, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,78 (c, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (d, 3H).
101		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 504-506 [M+H] ⁺ , Rt = 3,90 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,25 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53-8,48 (m, 2H), 8,16 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,52 (c, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,74 (c, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,61 (d, 3H).

102		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 518-520 [M+H] ⁺ , Rt = 4,49 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,24 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,57 (c, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,59 (dc, 2H), 3,41 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,61 (d, 3H), 1,42 (m, 1H).
103		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 518-520 [M+H] ⁺ , Rt = 4,62 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,18 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 (bs, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,57 (c, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,45 (s, 1H), un protón oscurecido por agua.
104		1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 454-456 [M+H] ⁺ , Rt = 4,41 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,30 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 2,55 (t, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 3H).
105		(S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-cianopiridin-4-il)urea	M/z = 372-374 [M+H] ⁺ , Rt = 3,77 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,33 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,40 (c, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,57 (d, 3H).
106		1-(2-cloro-7-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea	M/z = 471-473 [M+H] ⁺ , Rt = 4,94 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,82 (c, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H).
107		1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 507-509 [M+H] ⁺ , Rt = 1,00 minuto (UPLC Método B2), ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,40 (bs, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,70 (m, 2H), 7,93 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 2,50 (s, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).
108		1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	M/z = 512-514 [M+H] ⁺ , Rt = 4,39 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,59 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,52 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

109		1-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea	M/z = 445-447 [M+H] ⁺ , Rt = 4,22 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,48 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,45 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).
110		(S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[c], M/z = 496-498 [M+H] ⁺ , Rt = 4,36 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10,06 (bs, 1H), 8,87 (bs, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,74 (dd, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,44 (d, 3H).
111		(R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea	[c], M/z = 496-498 [M+H] ⁺ , Rt = 4,42 minuto (HPLC Método C1), ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9,94 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,74 (dd, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,45 (d, 3H).

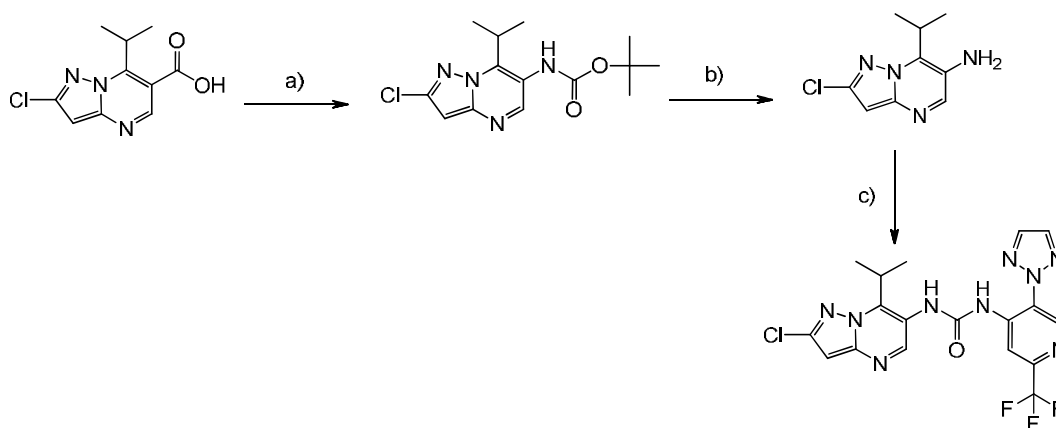
[a]: La reacción de Curtius se realizó durante la noche.

[b]: Producto obtenido por purificación de la mezcla de los dos enantiómeros mediante separación quiral preparativa (Thar SFC 200 preparativa, Chiralpack IA, 30x250 mm, CO₂/EtOH 70/30, 120 g/min).

5 [c] Producto obtenido por purificación de la mezcla de los dos enantiómeros mediante separación quiral preparativa (SFC MG II preparativa, Chiralpack AD-H, 250x30 mm, 20 μm, CO₂/EtOH 6/4, 50 ml/min).

Ejemplo 112: 1-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea

10



a) 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbamato de terc-butilo

15 A una solución de ácido 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (200 mg, 0.835 mmol) en tBuOH (5 ml) se añadieron DPPA (0.198 ml, 0.918 mmol) y Et₃N (0.58 ml, 4.17 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc: 1/0 a 1/1) para proporcionar (2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbamato de terc-butilo. M/z = 311-313 [M+H]⁺, Rt = 1,22 minuto (UPLC Método B1).

20

b) 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)amina

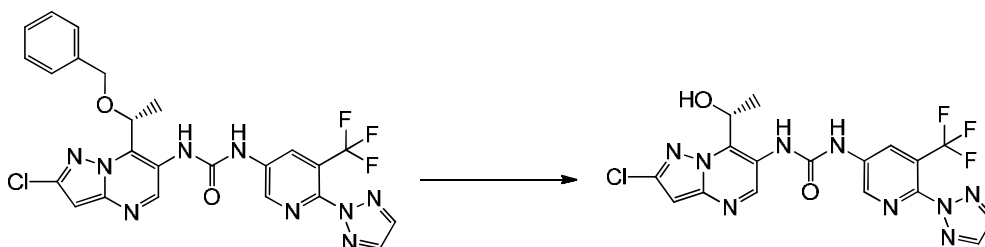
Una solución de (2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0.290 mmol) y HCl 4N en 1,4-dioxano (0.36 ml, 1.45 mmol) en metanol (3 ml) se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró,

se enfrió bruscamente con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-amina. M/z = 211-213 [M+H]⁺, Rt = 0,87 minuto (UPLC Método B1).

5 c) 1-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea

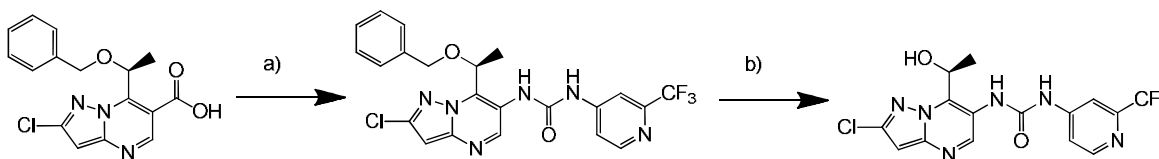
10 A una solución de ácido 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)isonicotínico (60 mg, 0.232 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadieron DPPA (0.060 ml, 0.279 mmol) y Et₃N (0.065 ml, 0.465 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Luego, se añadió 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-amina (58.8 mg, 0.279 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 1/0 a 0/1, luego DCM/MeOH 1/0 a 9/1). El residuo obtenido se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Método A1). Las fracciones que contenían el producto se extrajeron con AcOEt/NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 1-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 466-468 [M+H]⁺, Rt = 2,45 minuto (HPLC Método C2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,00 (bs, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,79 (hept., 1H), 1,48 (d, 6H).

20 **Ejemplo 113:** (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



25 Una solución de (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(benziloxy)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea (20 mg, 0.036 mmol) y catalizador de paladio Pearlman (0.50 mg, 3.58 μmol) en AcOEt (2 ml) se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A1) para proporcionar (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 468-470 [M+H]⁺, Rt = 3,90 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,68 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,79 (c, 1H), 1,56 (d, 3H).

30 **Ejemplo 114:** (S)-1-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea



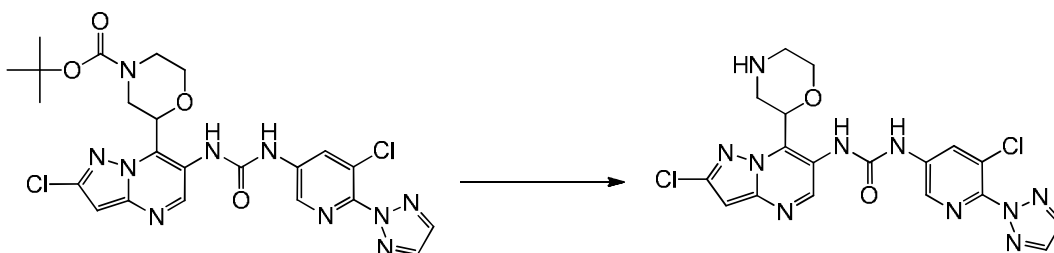
35 a) (S)-1-(7-(1-(benziloxy)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea

40 A una solución de ácido (S)-7-(1-(benziloxy)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (500 mg, 1.34 mmol) en dioxano (3 ml) se añadieron difenil fosforil azida (443 mg, 1.61 mmol) y trietilamina (0.56 ml, 4.02 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Luego se añadió 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (435 mg, 2.68 mmol) y la solución se agitó durante 1.5 h a 100°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc: 100/0 a 0/100) para proporcionar (S)-1-(7-(1-(benziloxy)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea. M/z = 491-493 [M+H]⁺, Rt = 1,31 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,18 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,56 (c, 1H), 4,51 (c, 2H), 1,62 (s, 3H).

45 b) (S)-1-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea

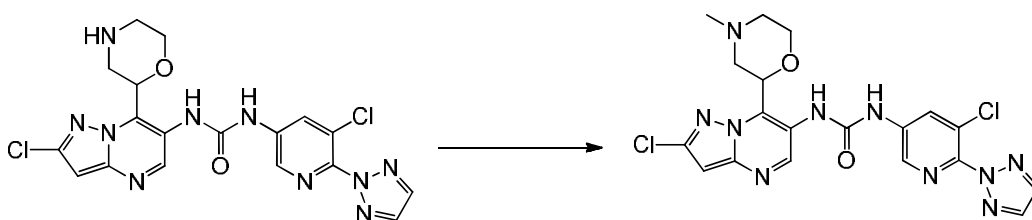
Una solución de (S)-1-(7-(1-(benciloxi)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea (140 mg, 0.285 mmol) y catalizador de paladio Pearlman (4.0 mg, 29 μ mol) en THF (5 ml) se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A1). Se añadieron EtOAc y NaHCO₃ acuoso a las fracciones que contenían el producto. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 1/0 a 8/2) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea. M/z = 401-403 [M+H]⁺, Rt = 0,99 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,55 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77-6,61 (m, 1H), 5,76 (c, 1H), 1,52 (d, 3H).

Ejemplo 115: 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



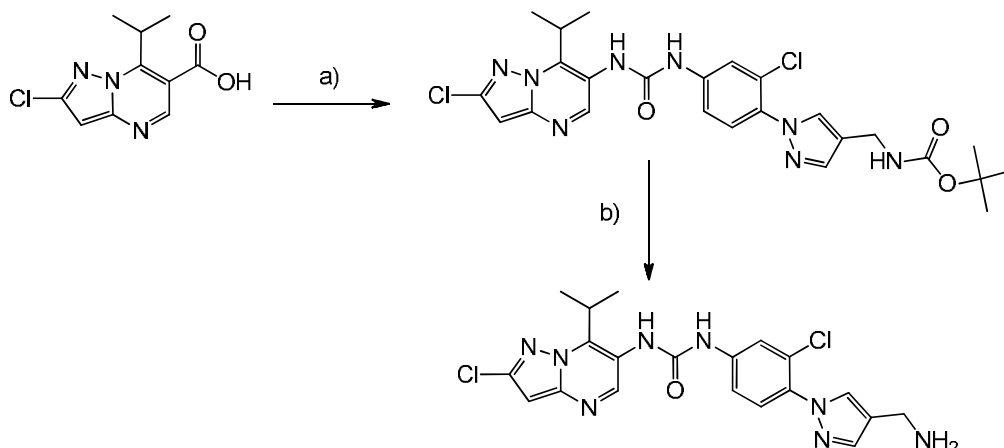
A 2-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (124 mg, 0.082 mmol) disuelto en DCM (0.27 ml) se añadió TFA (63.1 μ l, 0.819 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua, la fase acuosa separada se basificó a pH = 8-9 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A1). Las fracciones recogidas se extrajeron con DCM / NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se concentró para proporcionar 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 475-477 [M+H]⁺, Rt = 1,46 minuto (HPLC Método C2), ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,76 (td, 1H), 3,07-2,76 (m, 4H).

Ejemplo 116: 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



A una solución de 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea (14 mg, 0.024 mmol) en MeOH (236 μ l) se añadió ácido acético (2.70 μ l, 0.047 mmol) y formaldehído ac al 37% (5.26 μ l, 0.071 mmol). Después de 30 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (15.0 mg, 0.071 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua cuidadosamente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A1). Las fracciones recogidas se extrajeron con DCM/NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se concentró para proporcionar 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 489-491 [M+H]⁺, Rt = 1,48 minuto (HPLC Método C2), ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm: 8,91 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,92 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,69 (dd, 1H), 4,13 (ddd, 1H), 3,81 (td, 1H), 3,07 (dt, 1H), 2,76 (ddt, 1H), 2,33 (td, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (dd, 1H).

Ejemplo 117: 1-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



a) ((1-(2-cloro-4-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo

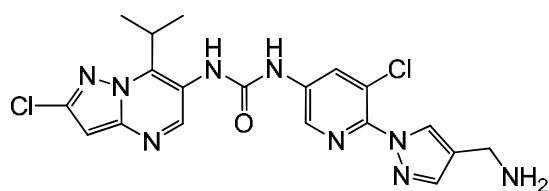
5 ((1-(2-cloro-4-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 1 utilizando ácido 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico en lugar de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico y utilizando ((1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo en lugar de 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina. M/z = 559-561 [M+H]⁺, Rt = 1,17 minuto (UPLC Método B2).

10

b) 1-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea

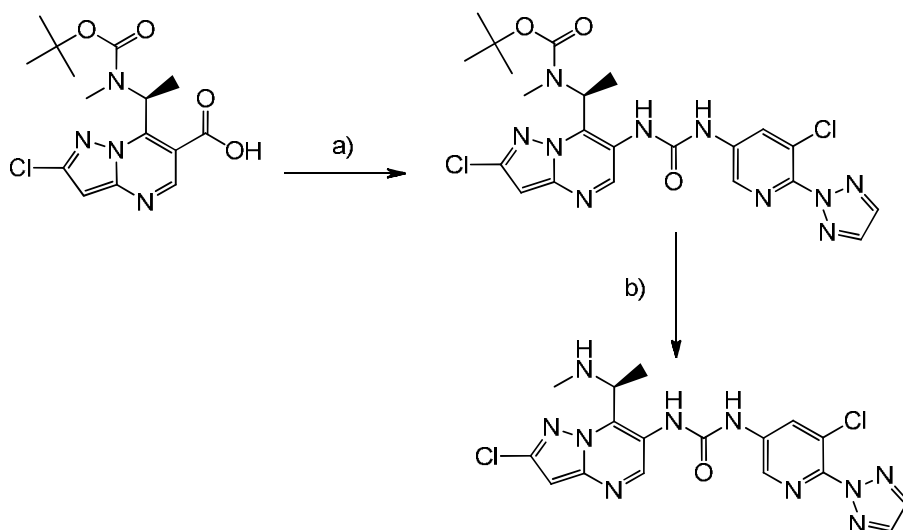
15 ((1-(2-cloro-4-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (86 mg, 0.154 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml, 12.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A1) para proporcionar 1-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 459-461 [M+H]⁺, Rt = 3,09 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,81 (p, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,50 (d, 6H).

20 **Ejemplo 118: 1-(6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea**



25 1-(6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea se preparó análogamente a como se describe para el ejemplo 117 utilizando ((1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo en lugar de ((1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo. M/z = 460-462 [M+H]⁺, Rt = 2,97 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,82 (p, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,50 (d, 6H).

30 **Ejemplo 119: (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea**



a) (S)-1-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

5 (1-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)etil)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 1 utilizando ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico en lugar de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico y utilizando 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina en lugar de 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina. M/z = 547-549 [M+H]⁺, Rt = 1,28 minuto (UPLC Método B1).

10

b) (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea

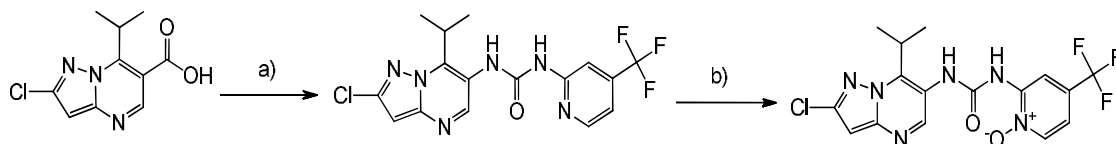
A una solución de (1-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)etil)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (215 mg, 0.393 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (0.098 ml, 0.393 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se evaporó, se trató con AcOEt / NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 0/1, luego DCM/MeOH 1/0 a 8/2) para proporcionar 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. El análisis quiral indicó que se produjo algo de racemización durante la síntesis.

15

La mezcla de enantiómeros se separó mediante separación quiral preparativa (Chiralpak aD-H, 250x4.6 mm, 5 μm, heptano / EtOH / MeOH 60/20/20, 1 mL/min) para proporcionar (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 447-449 [M+H]⁺, Rt = 2,42 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,34 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,75 (c, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (d, 3H).

25

Ejemplo 120: 2-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)-4-(trifluorometil)piridina-1-óxido



30 a) 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)urea

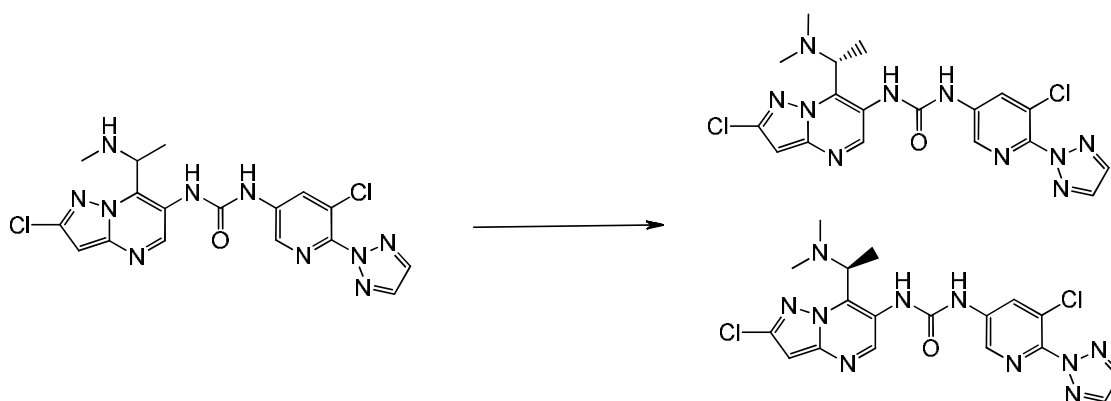
1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)urea se preparó análogamente a como se describe en el ejemplo 1 utilizando ácido 2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico en lugar de ácido (S)-2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico y utilizando 4-(trifluorometil)piridin-2-amina en lugar de 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina. M/z = 399-401 [M+H]⁺, Rt = 1,19 minuto (UPLC Método B2).

35

b) 2-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido

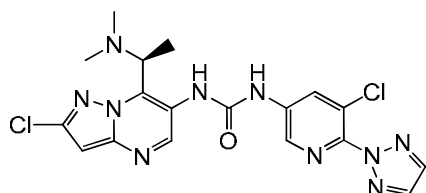
A una solución agitada de 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)urea (40 mg, 0.100 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cuidadosamente mCPBA (17.31 mg, 0.100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió de nuevo mCPBA (6.92 mg, 0.040 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se evaporó a sequedad en vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Método A1). Las fracciones se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases (IST) y se concentró para proporcionar 2-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido. M/z = 413-415 [M+H]⁺, Rt = 2,14 minuto (HPLC Método C2), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,58 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,85 (p, 1H), 1,49 (d, 6H).

Ejemplo 121: (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



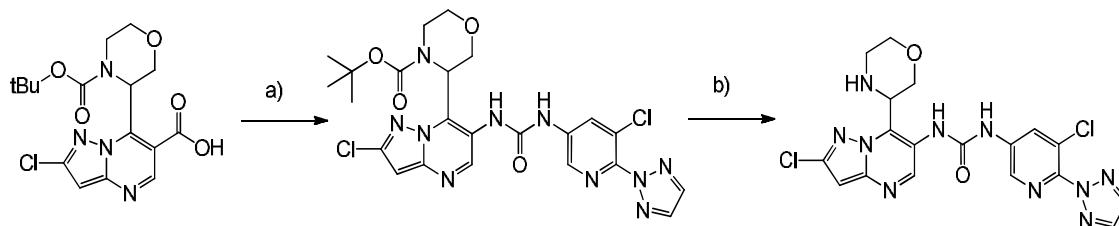
A una solución de 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea (329 mg, 0.736 mmol) (obtenida como se describe en el Ejemplo 119) en DMF (6 ml) se añadieron K₂CO₃ (203 mg, 1.471 mmol) y luego se añadió gota a gota una solución de yodometano (0.046 ml, 0.736 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió yodometano adicional (0.015 ml, 0.245 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 0/1, luego DCM/MeOH 1/0 a 8/2) para proporcionar una mezcla de enantiómeros. La mezcla de los dos isómeros se separó mediante separación quiral preparativa (Chiralpak IC, 250x4.6 mm, 5 μm, heptano / EtOH 60/40 + 0.05% dietilamina, 1 ml/min) para proporcionar (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 461-463 [M+H]⁺, Rt = 0,67 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,48 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,46 (c, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,43 (d, 3H).

Ejemplo 122: (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



(S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il)urea se preparó como se describe en el ejemplo 121 mediante purificación de la mezcla de los dos isómeros mediante separación quiral preparativa (Chiralpak IC, 250x4.6 mm, 5 μm, heptano/EtOH 60/40 + dietilamina al 0.05%, 1 ml/min) para proporcionar (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 461-463 [M+H]⁺, Rt = 0,68 minuto (UPLC Método B1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,49 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,17 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,46 (c, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,43 (d, 3H).

Ejemplo 123: 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



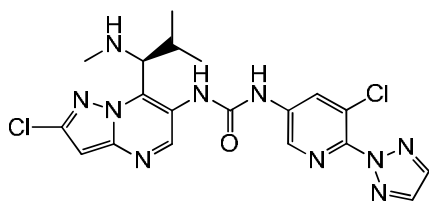
a) 3-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

5 A una mezcla de ácido 7-(4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (289 mg, 0.755 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) a TA bajo argón se añadió DPPA (0.195 ml, 0.906 mmol), seguido de Et₃N (0.32 ml, 2.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Luego se añadió 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-3-amina (222 mg, 1.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 0/1) para proporcionar 3-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. M/z = 575-577 [M+H]⁺, Rt = 1,11minuto (UPLC Método B2).

15 b) 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea

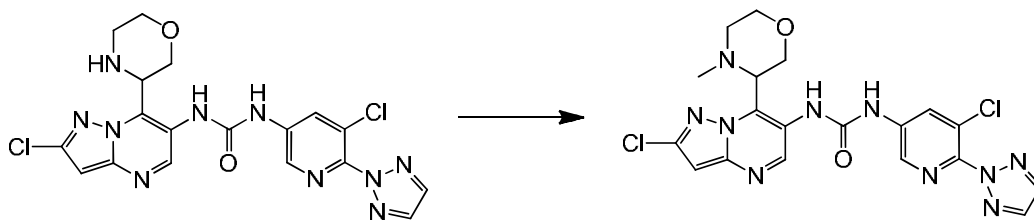
20 A una solución de 3-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (163 mg, 0.283 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a TA se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0.71 ml, 2.83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se enfrió bruscamente a 0°C con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 0/1) y luego se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa (Método A1). Las fracciones se combinaron y se extrajeron con NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. La fase orgánica se secó sobre un cartucho separador de fases (IST), se evaporó y se secó en HV para proporcionar 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 475-477 [M+H]⁺, Rt = 2,53 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,54 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,65 (t, 1H), 3,54 (t, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,92 (t, 1H), dos NH oscurecidos por pico de agua.

30 Ejemplo 124: (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metil-1-(metilamino)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



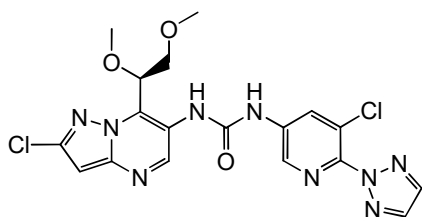
35 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metil-1-(metilamino)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea se preparó como se describe en el ejemplo 119 utilizando ácido (S)-7-(1-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-2-metilpropil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico en lugar de ácido 7-(4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico en la etapa a). La mezcla en la etapa a) se agitó durante la noche a 100°C y durante 2.5 h en la etapa b). M/z = 475-477 [M+H]⁺, Rt = 2,77 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11,03 (bs, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 6,87 (bs, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (hept., 1H), 1,09 (d, 3H), 0,99 (d, 3H).

40 Ejemplo 125: 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



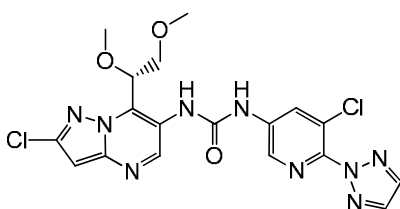
5 A una solución de 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea (50 mg, 0.105 mmol) en THF (1.5 ml) se añadieron trifenilfosfina (55.2 mg, 0.21 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (0.041 ml, 0.21 mmol) y luego yoduro de metilo (0.013 ml, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt 1/0 a 35/65). El producto se trituró en MeOH, se mantuvo a TA durante 1 h y se centrifugó. El sobrenadante se separó y el producto sólido se secó en HV para proporcionar 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea. M/z = 489-491 [M+H]⁺, Rt = 2,59 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,51 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,50 (t, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

15 **Ejemplo 126:** (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



20 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il)urea se obtuvo por purificación de la mezcla de los dos enantiómeros por separación quiral preparativa (Chiralcel OJ-H, 10x50 cm, 20 μm, n-heptano/(EtOH/MeOH 1/1) de 85/15 a 7/3, 1 ml/min). El producto se suspendió en CH₃CN frío (1.4 ml) y agua (0.14 ml) y la mezcla se calentó hasta 100°C hasta la disolución completa, después se enfrió a TA y se mantuvo en la nevera durante el fin de semana. El sólido se filtró y se secó en HV para proporcionar un producto puro. M/z = 478-480 [M+H]⁺, Rt = 4,01 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,43 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,15 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

25 **Ejemplo 127:** (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea



30 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea se obtuvo por purificación de la mezcla de los dos isómeros por separación quiral preparativa (Chiralcel OJ-H, 10x50 cm, 20 μm, n-heptano/(EtOH/MeOH 1/1) de 85/15 a 7/3, 1 ml/min). M/z = 478-480 [M+H]⁺, Rt = 4,00 minuto (HPLC Método C1), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,41 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

35

Sección Biológica / Farmacológica

Los compuestos de la invención exhiben valiosas propiedades farmacológicas, p. ej., propiedades susceptibles a MALT1, por ejemplo, la inhibición de la actividad proteolítica y/o autoproteolítica de MALT1, p. ej., tal como se indica en los ensayos de prueba proporcionados a continuación y, por lo tanto, están indicados para la terapia.

5 Ensayos

Ensayo bioquímico de MALT1:

10 Los valores de CI50 de los compuestos de ensayo se determinaron con un ensayo de actividad enzimática utilizando el dominio C de MALT1 (aminoácidos 329-824). El parámetro de lectura es el aumento de la vida útil de la fluorescencia a lo largo del tiempo, proporcional a la actividad de la enzima.

15 El ensayo emplea un sustrato peptídico corto marcado con el único fluoróforo PT14 como una sonda de vida de fluorescencia sensible al estado de escisión del sustrato (PT14: 6-(9-oxo-9H-acridin-10-il)-hexanoato, AssayMetrics, Reino Unido). El sustrato peptídico tiene la siguiente secuencia: Ac-Trp-Leu-Arg-Ser-Arg[^]Cys(PT14)-NH₂ (Número de producto BS-9117, Biosyntan, Alemania, extremo N a extremo C de izquierda a derecha en el código de tres letras, Ac: grupo acetilo, Cys (PT14): residuo cisteína con el fluoróforo PT14 conjugado al grupo cisteína sulfhidrilo a través de un grupo maieimida; el extremo C del péptido está amidado; dentro de la secuencia de sustrato arriba escrita, ^ indica el enlace escindible). El tampón de ensayo consiste en Tris/HCl 200 mM a pH 7.5, citrato de Na 0.8 M, EGTA 100 μM, DTT 20 100 μM y CHAPS al 0.05 % (p/v). La caracterización cinética de la reacción enzimática condujo a la determinación de una constante de Michaelis (K_M) de 40 μ y un valor de k_{cat} de 34 s⁻¹. El ensayo se estableció para el formato de placa de 384 pocillos utilizando placas de pocillos redondos de microtitulación negras (Número de producto 95040020, Thermo Electron Oy, Finlandia). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO al 100% (v/v) o una mezcla que contenía 90% de DMSO (v/v) y 10% de H₂O (v/v) a una concentración de reserva de 100 mM. Las diluciones en serie de los compuestos de ensayo se prepararon utilizando 100% de DMSO (v/v) o una mezcla que contenía 90% de DMSO (v/v) y 10% de H₂O (v/v).

30 Para la medición de la inhibición del compuesto, se mezclaron 0.25 μl de compuesto de prueba con 12.5 μl de enzima en los pocillos de las placas de 384 pocillos y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente (22°C). Después de ello, se añadieron 12,5 μl de sustrato, y se dejó que la reacción enzimática transcurriera durante 60 minutos a temperatura ambiente (22°C). El volumen total del ensayo fue de 25.25 μl, y las concentraciones finales del ensayo para la enzima y el sustrato fueron de 2.5 nM y 1 μM, respectivamente. El aumento de la señal del ensayo a lo largo del tiempo es lineal durante al menos 60 minutos en las condiciones de ensayo reseñadas, y es directamente proporcional a la concentración de enzima activa hasta al menos 2.5 nM. El contenido de DMSO estaba entre 0.9 y el 1% (v/v). Las concentraciones 35 finales del ensayo de los compuestos de ensayo variaron típicamente de 100 μM a 1 nM en una serie de dilución en serie utilizando un factor de dilución de 3.16 (es decir, etapas de dilución semi-logarítmicas). Como controles, las reacciones se realizaron en múltiples pocillos ya sea añadiendo solo DMSO en lugar de compuesto de ensayo, lo que condujo a una reacción enzimática no inhibida (es decir, 0% de inhibición), o añadiendo un tampón de ensayo sin enzima mezclada con DMSO, que es el equivalente de reacción inhibida (es decir, 100% de inhibición). Los tiempos de vida de fluorescencia se registraron utilizando un lector de placas de microtitulación, tal como el instrumento TECAN Ultra Evolution FLT con 40 excitación de fluorescencia a 405 nm y registro de emisiones a 450 nm. Los tiempos de vida de fluorescencia se pueden transformar en inhibiciones porcentuales utilizando los controles arriba mencionados como referencia (para una inhibición de 0 y 100%). El valor de CI50 se calculó a partir de la gráfica del porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor utilizando un software de análisis de regresión no lineal (Origin, OriginLab Corporation, EE.UU.). Los datos se 45 ajustaron utilizando un Modelo Logístico de 4 Parámetros, caracterizado mediante la siguiente ecuación:

$$y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC50)^p)$$
en que y es el % de inhibición en la concentración del inhibidor, x. A1 es el valor de inhibición más bajo y A2 el valor de inhibición máximo. El exponente, p, es el coeficiente de Hill.

50 Ensayo del gen informador NFkappaB impulsado por cIAP2-MALT1 (RGA) en HEK293

La proteína de fusión cIAP2-MALT1 está impulsando la activación constitutiva de NF-κB en el tipo MALT de linfoma de células B. Para controlar la actividad de los inhibidores de MALT1 en la señalización de NF-κB, se estableció un modelo 55 mecánico consistente en una línea celular HEK293 transfectada de manera estable en la cual la proteína de fusión cIAP2-MALT1 activada es expresada de manera constitutiva y el gen informador luciferasa de las luciérnagas está bajo el control de elementos de respuesta de NF-κB. La inhibición de la expresión del gen de luciferasa se mide utilizando un ensayo de detección de actividad de luciferasa. En síntesis, 1.8x10⁴ células/96 pocillos se siembran en microplacas de 96 pocillos, estériles, de pared blanca y tratadas con cultivo de tejido de fondo transparente (Costar, N° Cat 3903). Después de la incubación durante la noche a 37 °C, se añadieron 10 μL de diluciones de compuesto en serie triplicadas 10 veces 60 preparadas inicialmente en DMSO, seguidas de una dilución intermedia de 1:100 en medio de cultivo celular, utilizando la robótica de manipulación de líquidos (Velocity Bravo 11, Agilent). A menos que se indique lo contrario, la concentración de inicio del compuesto es de 10 μM y la concentración final del vehículo es DMSO al 0.1% en todos los pocillos. Después de 24 horas de incubación del compuesto, la viabilidad celular se evalúa en una primera etapa 3 h después de la adición de 10 μl 135 μg/ml de sal sódica de resazurina (SIGMA N° Cat R7017) disuelta en solución salina tamponada con fosfato. 65 Tras la cuantificación de resazurina reducida en longitudes de onda de excitación/emisión de 540/590 nm en un lector de microplacas multipropósito (p. ej., Infinite M200Pro, TECAN), las células se someten a la cuantificación de los niveles de

5 expresión de luciferasa después de la incubación con 70 µL ONEGlow (Promega, N° Cat E6120) tampón de ensayo homogéneo durante 20 min a temperatura ambiente. La emisión de luz se registra en un lector de microplacas multipropósito (p. ej., Infinite M200Pro, TECAN) en el modo de detección de luminiscencia. Los datos en bruto se procesan utilizando una plantilla de análisis de Excel. El efecto de una concentración de compuesto de ensayo particular sobre la actividad de NF-kB se expresa como señal de luciferasa (Unidades de Luz Relativas) normalizada a la viabilidad celular por medio de la división con la señal de resazurina reducida (Unidades de Fluorescencia Relativas). El valor obtenido para las células tratadas con vehículo se establece en 100%. Los valores absolutos (50% de reducción en relación con el control del vehículo) y relativos (punto de inflexión) CI50 (µM) se determinan utilizando el ajuste de curva de 4 parámetros (XLfit, V4.3.2). Además, se sometió a ensayo el % de señal normalizada de NF-kB y el % de viabilidad a la concentración de compuesto más alta.

Ensayo del gen informador del promotor IL2 humano (RGA) en células Jurkat

15 El clon Jurkat K22 290_H23 transfectado se propagó en RPMI 1640 complementado con suero de ternera fetal al 10% inactivado por calor, 50 µM de 2-mercaptoetano y 1 mg/ml de geneticina. La concentración celular no debe exceder 1 x 10e6 /ml durante el cultivo. Las células no deben exceder el paso 30. Antes del ensayo, las células se lavaron y prepararon a la concentración de 2 x 10e6 células /ml.

20 Las diluciones de los compuestos se realizaron como soluciones concentradas 2 x y luego se diluyeron a ½ por adición a células. Doscientos cincuenta µl de dilución del compuesto y 250 µl de células se mezclaron en pocillos de una placa de 96 pocillos profundos. Premezclas de células / compuestos se incubaron durante 30 min a 37°C y 5 % de CO2 directamente en la placa de pocillos profundos.

25 Después de la preincubación de células con compuestos, las células se estimularon con mAb anti-CD28 (clon 15E8) a razón de 3 µg/ml + PMA a razón de 1 µg/ml. Ambos coestimulantes se diluyeron en medio de cultivo en una solución concentrada 10 x. 10 µl de los coestimulantes se pipetearon en las placas blancas de 96 pocillos y se añadieron inmediatamente por duplicado 100 µl de mezcla de células/compuestos. Las células se estimularon durante 5.5 h a 37°C y 5% de CO2.

Después de la estimulación celular, se añadieron 50 µl de reactivo BriteLifePlus (Perkin Elmer) a cada uno de los pocillos y se midió la bioluminiscencia con un lector Wallac EnVision (Perkin Elmer).

30 Usando los ensayos arriba descritos, se determinaron las siguientes CI50s:

Ejemplo	Actividad bioquímica de MALT1	Ensayo del gen informador NFkappaB	Ensayo del gen informador IL2
	CI50 (nM)	CI50 (nM)	CI50 (nM)
1	0,002	0,031	0,023
2	0,004	0,079	0,051
3	0,014	0,183	0,131
4	0,006	0,061	
5	0,005	0,112	
6	0,010	0,132	0,052
7	0,008		0,030
8	0,007		0,033
9	0,002	0,044	0,109
10	0,002	0,044	0,019
11	0,019	0,164	
12	0,014	0,071	
13	0,002	0,077	0,039
14	0,003	0,049	0,067
15	0,005	0,110	
16	0,002	0,035	
17	0,011	0,117	
18	0,003	0,149	0,207
19	0,003	0,091	0,149
20	0,003	0,099	0,245
21	0,003	0,082	0,104
22	0,004	0,074	0,100

ES 2 738 695 T3

23	0,004	0,301	0,307
24	0,005	0,131	0,214
25	0,005	0,306	0,526
26	0,005	0,085	0,134
27	0,006	0,054	0,248
28	0,009	0,215	
29	0,370		
30	0,003	0,382	0,507
31	0,014	0,349	
32	0,019	0,214	0,221
33	0,030	0,408	
34	0,004	0,106	
35	0,003	0,048	0,059
36	0,009	0,183	
37	0,011	0,221	
38	0,005	0,176	0,145
39	0,003	0,060	
40	0,006	0,112	0,043
41	0,024	0,356	
42	0,021	0,378	
43	0,009	0,159	
44	0,004	0,112	
45	0,003	0,157	
46	0,013	0,064	0,082
47	0,029	0,391	
48	0,042	0,341	
49	0,003	0,059	
50	0,020	0,230	
51	0,006	0,195	
52	0,005	0,076	0,063
53	0,004	0,171	
54	0,004	0,117	0,094
55	0,005	0,287	
56	0,005	0,131	0,095
57	0,019	0,284	
58	0,009	0,208	0,267
59	0,019	0,148	
60	0,026	0,502	
61	0,019	0,370	
62	0,042	0,345	0,266
63	0,008	0,354	
64	0,013	0,187	
65	0,009	0,405	
66	0,018	0,241	
67	0,035	0,553	
68	0,039	0,586	
69	0,086	0,678	
70	0,123	0,891	0,014

ES 2 738 695 T3

71	0,005	0,079	0,140
72	0,003	0,179	0,091
73	0,012	0,163	0,032
74	0,002	0,030	0,072
75	0,005	0,100	0,028
76	0,006	0,084	
77	0,006	0,241	0,076
78	0,021	0,159	0,206
79	0,045	0,408	
80	0,034	0,621	0,063
81	0,005	0,095	
82	0,122	0,311	
83	0,055	0,829	
84	0,019	0,089	
85	0,005	0,190	
86	0,080	0,569	
87	0,007	0,417	0,047
88	0,014	0,102	0,046
89	0,003		0,927
90	0,097	0,696	0,089
91	0,002	0,105	0,046
92	0,009		0,157
93	0,001		0,016
94	0,002		0,013
95	0,002		0,049
96	0,010		0,068
97	0,003		0,044
98	0,005		0,041
99	0,021		0,084
100	0,019		0,025
101	0,005		0,014
102	0,003		0,050
103	0,005		0,024
104	0,002		0,059
105	0,011		0,484
106	0,008		0,060
107	0,013		0,052
108	0,008		0,218
109	0,053		0,115
110	0,009		0,054
111	0,003		
112	0,016	0,361	
113	0,011		
114	0,007		
115	0,076		
116	0,071		
117	0,008	0,687	0,134
118	0,028	0,170	0,112
		0,256	

119	0,012	0,157	
120	0,009	0,438	
121	0,020	0,218	0,017
122	0,008	0,043	0,199
123	0,041		0,041
124	0,008		0,138
125	0,009		0,058
126	0,005	0,119	0,078
127	0,009		

Utilidades

5 De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos de prueba arriba proporcionados, se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno (una indicación) seleccionado de:

Afecciones y trastornos caracterizados por la activación no regulada de NF-kB, en particular trastornos autoinmunes / inmunológicos e inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos respiratorios y trastornos oncológicos.

10 Dichos trastornos autoinmunes e inflamatorios pueden seleccionarse, *inter alia*, de artritis, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, gastritis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática, gota, rechazo de órganos o trasplantes. enfermedad aguda o crónica de injerto frente a huésped, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad de Behcet, uveítis, psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, dermatomiositis, myasthenia gravis, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren y trastornos de ampollas (p. ej., pénfigo vulgar), síndromes de vasculitis mediados por anticuerpos, incluidas vasculitis asociadas a ANCA, púrpura de Schönlein-Hennoch y vasculitis de complejo inmune (ya sean primarias o secundarias a infección o cánceres).

20 Dichos trastornos oncológicos pueden seleccionarse, *inter alia*, de carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia y tumores germinales, p. ej., adenocarcinoma, cáncer de vejiga, carcinoma de células claras, cáncer de piel, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de células germinales, glioblastoma, adenomas hepáticos, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer dérmico, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer de estómago, meduloblastoma linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, linfoma cutáneo de células T, melanoma, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, melanoma lentigo maligno y melanoma lentiginoso acral.

30 Dicho trastorno alérgico puede seleccionarse, *inter alia*, de dermatitis de contacto, enfermedad celíaca, asma, hipersensibilidad a los ácaros del polvo doméstico, polen y alérgenos relacionados, beriliosis. Dichas enfermedades respiratorias pueden seleccionarse, *inter alia*, de asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonaria, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipertensión pulmonar primaria y enfisema.

35 En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, las afecciones vasculíticas, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo agudo o crónico de trasplantes, enfermedad de injerto frente a huésped, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, linfoma no Hodgkin u otros linfomas de células B.

40 En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad BENTA, beriliosis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, polimiositis, psoriasis, ABC-DLBCL, p. ej., con mutaciones activadoras en Card11, linfomas MALT.

45 Combinaciones

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, antes o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único ingrediente activo o junto con, p. ej., como un adyuvante de otros fármacos, p. ej., agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios,

p. ej., para el tratamiento o la prevención de aloinjerto o xenoinjerto agudo o rechazo crónico o trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, *p. ej.*, un agente anti-proliferativo de células malignas.

5 Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de calcineurina, *p. ej.*, ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, *p. ej.*, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, *p. ej.*, ABT-281, ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o sal; micofenolato mofetilo; inhibidor de IL-1 beta.

10 En otra realización, los compuestos de la invención se combinan con un coagente que son inhibidores de PI3Quinasa.

En otra realización, los compuestos de la invención se combinan con un coagente que influye en la BTK (tirosina quinasa de Bruton).

15 Para el tratamiento de enfermedades oncológicas, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con agentes moduladores de células B, *p. ej.*, inhibidores de rituximab, Btk o Syk, inhibidores de PKC, quinasas PI3, PDK, PIM, JAK y miméticos mTOR y BH3.

20 El término "coadministración" o la expresión "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no necesariamente son administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

25 La expresión "combinación farmacéutica", tal como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que los ingredientes activos, *p. ej.*, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, *p. ej.*, un compuesto de fórmula (I) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas de manera simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, *p. ej.*, la administración de 3 o más ingredientes activos.

35 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por MALT1. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el o los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el o los otros agentes terapéuticos en forma separada forma, *p. ej.*, en forma de un kit.

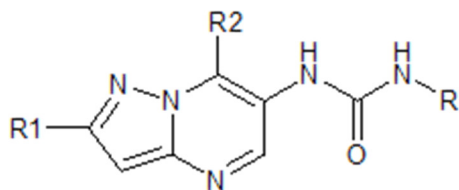
40 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro u otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable, según se describió antes.

45 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase blíster, tal como se utiliza típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

50 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende habitualmente indicaciones para la administración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

en donde

R1 es halógeno, ciano, o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halógeno;

R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, y/o dos de dichos sustituyentes opcionales, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 - 6 miembros anillado o espirocíclico que comprende 1-2 átomos de O; fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, que puede estar opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo; Rg; o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo; en donde

Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R es fenilo independientemente sustituido dos o más veces con Ra, 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb, 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc, o 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; en donde

Ra, independientemente uno de otro, es halógeno; ciano, -COOalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y O, anillo que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con amino anillo, alquilo C₁-C₆,opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con N-mono- o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo; y/o

dos Ra, junto con los átomos del anillo al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 2 átomos de N, estando cualquiera de dichos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ u oxo;

Rb, Rc y Rd, independientemente entre sí, son halógeno; oxo hidroxilo; ciano alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquilC₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde

Rh es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es halógeno;

R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde

Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;

R es 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb, 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc, o 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; y

Rb, Rc y Rd son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es cloro, y los sustituyentes restantes son como se definen allí.

4. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R1 es cloro;

R es 2-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rb;

o R es 3-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rc;

o R es 4-piridilo, independientemente sustituido una o más veces con Rd; en donde Rb, Rc y Rd son como se definen en la reivindicación 1, y los restantes sustituyentes son como se definen en la reivindicación 2.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es halógeno, ciano, o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halógeno; R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino o alcoxi C₁-C₆ -alquilo C₁-C₆, o dos de dichos sustituyentes opcionales, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 - 6 miembros anillado o espirocíclico que comprende 1-2 átomos de O; fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆; conteniendo un heteroarilo de 5 - 6 miembros 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, que puede estar opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo; Rg; o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo; en donde Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo; R es fenilo independientemente sustituido dos o más veces con Ra; en donde Ra, independientemente uno de otro, es halógeno; ciano -COOalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con N- mono- o N,N-di-alquilC₁-C₆amino carbonilo; y/o dos Ra, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de N, estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ u oxo.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es metilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es halógeno; R es fenilo independientemente sustituido dos o más veces con Ra; en donde Ra, independientemente uno de otro, es halógeno; ciano, -COOalquilo C₁-C₆; alcoxi C₁-C₆; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con fluoro o un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N, heterocíclico que está opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con amino, alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con N- mono- o N,N-di-alquil C₁-C₆amino carbonilo, y los restantes sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de
 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S) -1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea;
 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metil propil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cianopiridin-3-il) urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil) pirazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-cloropiridin-4-il)urea;
 3-cloro-5-(3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) ureido) benzoato de (S)-metilo;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(2-metoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metilciclopropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) urea;
 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(3-ciano-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)urea;
 1-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-1-metil-6-oxo-2-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-etoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il) urea;

- 1-(5-bromopiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 1-(3-cloro-4-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(2-cloro-7-isopropil pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 5 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(3,5-dicloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)urea;
 1-(5-cloro-2-oxoindolin-7-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea;
 1-(5-cloro-2-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 10 1-(7-(terc-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea;
 1-(7-(sec.-butil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea
 1-(2-cloro-7-(2-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluoro-metil)piridin-4-il)urea;
 (R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluoro-metil)piridin-4-il)urea;
 15 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-ciclobutilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxi-etoxi)-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)-etil)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxi-etoxi)-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 20 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,4-dioxan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)urea;
 (R)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)urea;
 25 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(metoxiifenil)metil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metoximetil) ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metoxifenil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 30 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidrofuran-3-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 35 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(metoximetil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(isopropoximetil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a] pirimidin-6-il)urea;
 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(furan-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 40 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,3-dimetoxipropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(7-(1-(benciloxi)etil)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 2-(2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)pirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina-4-carboxilato de
 terc-butilo;
 1-(7-(3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)urea;
 45 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(5-oxaespиро[2.4]heptan-1-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 2-cloro-6-(3-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)ureido)-N,N-dimetil pirazolo [1,5-a]pirimidina-7-carboxamida;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-metoxietil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 50 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-metil-7-(1-metilciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metoximetil) ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1-(metoximetil)ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 55 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(7-(1-(metoximetil)ciclopropil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxipropan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-(dimetilamino) etoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 60 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((4-metil-morfolin-3-il) meti)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metilpiperidin-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-((R)-2-metoxi-propoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 65 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(5-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;

- 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino) ciclopropil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-(difluorometil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-(metoximetil) tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 5 il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(difluorometil) piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-7-(1-metoxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-fluoro-7-(1-metoxietil) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 10 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-ciano-7-(1-metoxi-etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(2-metoxietoxi) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((1R,2R)-1,2-dimetoxi-propil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-2-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 15 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-
 a]pirimidin-6-il)urea;
 20 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-((S)-1-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)etil)pirazolo[1,5-
 a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-metil-7-(2-metil tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-cianopiridin-4-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(2-(metoximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;
 25 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetil-amino) ciclopropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)urea;
 (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 30 il)urea;
 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-propan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 1-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-hidroxi-etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 35 (S)-1-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-2-il)pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-3-(2-cloro-7-isopropil pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(6-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-3-(2-cloro-7-isopropil pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 40 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(metilamino) etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 2-(3-(2-cloro-7-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)ureido)-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-(dimetilamino) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(morfolin-3-il) pirazolo [1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 45 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(2-metil-1-(metil-amino) propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-
 il)urea;
 1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(4-metilmorfolin-3-il) pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea;
 (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxi etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea; y
 (S)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1,2-dimetoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea.
 50
9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 R1 es fluoro;
 R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil
 C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar
 55 opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆ o Rg o fenilo; en donde
 Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo
 opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;
 R es 2-piridilo sustituido una o más veces con Rb; y
 Rb, independientemente uno de otro, es halógeno; oxo hidroxilo; ciano; alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con
 60 halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquil C₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o
 fenilo; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido
 con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o
 Rh; en donde
 Rh es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho
 65 anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es fluoro;
- R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar
- 5 opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;
- R es 3-piridilo sustituido una o más veces con Rc; y
- Rc, independientemente uno de otro, es halógeno; oxo; hidroxilo; ciano; alcoxi C₁-C₆,opcionalmente sustituido con
- 10 halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquil C₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo; o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde
- Rh es un heterociclilo de 5 - 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo
- 15 opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es fluoro;
- R2 es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, hidroxilo, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, N-mono-alquil C₁-C₆amino, O-Rg, Rg, fenilo, o con alcoxi C₁-C₆, en donde dicho alcoxi puede estar
- 20 opcionalmente sustituido de nuevo con alcoxi C₁-C₆, N,N-di-alquil C₁-C₆amino, Rg o fenilo; en donde Rg es un anillo heterocíclico de 5 - 6 miembros que contiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N y O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo;
- R es 4-piridilo sustituido una o más veces con Rd; y
- Rd, independientemente uno de otro, es halógeno; oxo; hidroxilo; ciano; alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con
- 25 halógeno; alcoxi C₁-C₆carbonilo; fenilo; N,N-di-alquil C₁-C₆amino; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; un anillo heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con amino o hidroxilo, o con mono- o di-N-alquil C₁-C₆amino carbonilo; O-Rh; o Rh; en donde
- Rh es un heterociclilo de 5 - 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho anillo
- 30 opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxilo u oxo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea,
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-1-(2-cloro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea,
- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-1-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 45 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (R)-1-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-(2-cloro-7-(1-metoxi-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)urea,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 50 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-1-(7-(1-metoxietil)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-1-(2-fluoro-7-(1-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea,
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (S)-1-(2-cloro-7-(1-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)urea,
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
19. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
20. Una combinación, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una
- 65 sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 5 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, afecciones vasculíticas, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rechazo agudo o crónico del trasplante, enfermedad de injerto frente a huésped, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, leucemia mielógena crónica, leucemia mielóide, linfoma no Hodgkin u otros linfomas de células B.
- 10 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia de combinación con:
- 15 (a) agentes inmunosupresores, agentes inmunomoduladores, agentes antiinflamatorios o un agente quimioterapéutico; o
(b) un inhibidor de calcineurina, p. ej., ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, p. ej., rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, biolimus-7 o biolimus-9; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, p. ej., ABT-281, ASM981; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o sal; micofenolato mofetilo; Inhibidor de IL-1 beta; o.
- (c) un coagente que son inhibidores de PI3Quinasa; o
(d) un coagente que influye en la BTK (tirosina quinasa de Bruton); o
20 (e) agentes moduladores de células B, p. ej., inhibidores de Rituximab, Ofatumumab, Btk o Syk, inhibidores de PKC, quinasas PI3, PDK, PIM, JAK y miméticos mTOR y BH3.