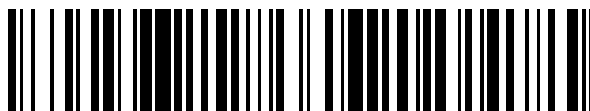


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 642**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (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: **30.03.2016 PCT/IB2016/051792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16157091**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2016 E 16714019 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3277687**

54 Título: **Derivados de 7-(morfolin-4-il)pirazol[1,5-a]pirimidina que son útiles para el tratamiento de enfermedades inmunitarias o inflamatorias o cáncer**

30 Prioridad:

**02.04.2015 PL 41186415**

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

**10.06.2020**

73 Titular/es:

**CELON PHARMA S.A. (100.0%)  
ul. Ogrodowa 2A  
05-092 Kielpin/Lomianki, PL**

72 Inventor/es:

**DYMEK, BARBARA;  
ZAGOZDA, MARCIN;  
WIECZOREK, MACIEJ;  
DUBIEL, KRZYSZTOF;  
STANCZAK, ALEKSANDRA;  
ZDZALIK, DARIA;  
GUNERKA, PAWEL;  
SEKULAR, MARIOLA y  
DZIACHAN, MACIEJ**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 765 642 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-(morfolin-4-il)pirazol[1,5-a]pirimidina que son útiles para el tratamiento de enfermedades inmunitarias o inflamatorias o cáncer

La presente invención se refiere a derivados de 7-(morfolin-4-il)pirazol[1,5-a]pirimidina novedosos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso como medicamentos. Los derivados de 7-(morfolin-4-il)pirazol[1,5-a]pirimidina muestran la capacidad de inhibir la actividad PI3 quinasa y pueden encontrar uso como medicamentos, especialmente para tratar enfermedades del sistema inmunitario, enfermedades inflamatorias y cáncer.

La familia PI3 de quinasas son responsables de la transducción de señales en una de las rutas de señalización críticas, responsable de la regulación de los procesos de supervivencia, diferenciación y migración celular. Estas quinasas también son responsables de la regulación de la función del sistema inmunitario. La activación anormal de la ruta de PI3K se ha confirmado en enfermedades oncológicas, tal como leucemia linfocítica crónica o linfoma no de Hodgkin, así como en enfermedades con procesos inflamatorios subyacentes, tal como, por ejemplo, artritis reumatoide o asma.

Las PI3 quinasas activas están compuestas de una subunidad catalítica y una subunidad reguladora. La familia de PI3K de tipo I de quinasas incluye cuatro subunidades reguladoras; PI3K- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en todos los tejidos, y su inactivación en el estadio de desarrollo embrionario es letal. La expresión de las isoformas  $\gamma$  y  $\delta$  está limitada a la línea hematopoyética; su inactivación no es letal, produciendo más bien la aparición de síndrome de inmunodeficiencia en organismos en desarrollo.

Las PI3 quinasas de lípidos catalizan la producción de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP<sub>3</sub>) por fosforilación de fosfatidilinositol a través de intermedios fosfatidilinositol 3-fosfato (PIP) y fosfatidilinositol 3,4-bifosfato. El fosfolípido PIP<sub>3</sub> localizado en la membrana celular es un sitio de unión para la proteína AKT, cuyo grado de fosforilación refleja la actividad de la ruta de PI3K.

Por tanto, la inhibición de PI3K es el mecanismo de tratamiento atractivo de muchas enfermedades, en donde el nivel de fosforilación de la proteína AKT en células puede desempeñar un papel.

Debido a la expresión de PI3K  $\alpha$  y  $\beta$  en un amplio espectro de tejidos, así como su papel en el desarrollo embrionario, los inhibidores no selectivos de PI3K pueden tener tolerabilidad limitada y alta toxicidad.

Por tanto, existe una necesidad de inhibidores de PI3K selectivos, en especial inhibidores de PI3K $\delta$ , que muestren la actividad deseada y capacidad limitada para producir efectos secundarios adversos.

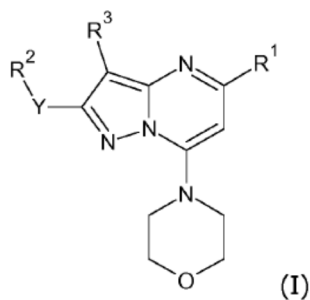
Se divulgan varios inhibidores de PI3 quinasas lipídicos en el estado de la técnica.

Los documentos WO2010136491 y WO2010138589 divulgan compuestos de indolopirimidina bicíclicos que muestran actividad de inhibición de PI3 quinasa y útiles para tratar enfermedades tal como trastornos inflamatorios e inmunológicos y cánceres.

El documento WO2011101429 divulga compuestos de pirido[3,2-d]pirimidina sustituidos con morfolino que muestran actividad de inhibición de PI3 quinasa y útiles para tratar enfermedades tal como trastornos inflamatorios e inmunológicos y cánceres.

El objeto de la invención es la provisión de compuestos novedosos, inhibidores de PI3K de potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios e inmunológicos, y cánceres, que muestran actividad selectiva dirigida a isoformas de PI3K específicas, en particular PI3K delta.

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I)

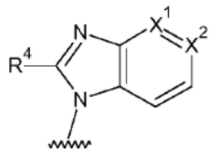


en donde:

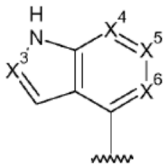
Y representa  $-\text{CH}_2-$  o  $>\text{C}=\text{O}$ ;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en A1, A2 y A3:

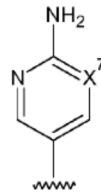
5



A1



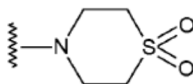
A2



A3

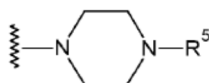
R<sup>2</sup> representa:

10 - la fracción dioxotiomorfolino B1;



B1

15 - la fracción piperazinilo B2



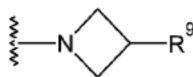
B2

20 en donde dos átomos de carbono del anillo de piperazina pueden estar opcionalmente unidos por un puente de metileno para formar la fracción 2,5-diazabicclica, y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C1-C3;  $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo de C3-C5; fenilo sustituido con  $-\text{O}$ -alquilo de C1-C3; y  $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$ ,

en donde R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, CH<sub>3</sub>, ciclopropilo y CONH<sub>2</sub>, siempre que solo uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueda representar ciclopropilo o CONH<sub>2</sub>;

25 o uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representa átomo de hidrógeno y los dos restantes de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se unen para formar  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ , o  $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-$ ;

- fracción azetidinilo B3



B3

30

en donde R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en morfolino, 2,6-dimetilmorflino, 1,1-dioxotiomorfolino, 4,4-difluoropiperidinilo, y 3-metoxiazetidín-1ilo; o

35 - la fracción piperidinilo B4



B4

en donde R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-C4; alquilo de C1-C4 sustituido con OH; -COO(alquilo de C1-C3); -N(alquilo de C1-C3)<sub>2</sub>; -NHCONH-alquilo de C1-C3; -NHCONH-fenilo de C1-C3; piperazinilo; y piperazinilo sustituido en la posición 4 con alquilo de C1-C3;

5 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y alquilo de C1-C4;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C4, alquilo de C1-C4 sustituido con alcoxi de C1-C4, y CHF<sub>2</sub>;

10 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> tienen los siguientes significados:

- (i) X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH o N;
- (ii) X<sup>1</sup> representa N y X<sup>2</sup> representa CH, o
- (iii) X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa C-O-CH<sub>3</sub>;

15 X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> tienen los siguientes significados:

- (i) X<sup>3</sup> representa N, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH;
- (ii) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa N, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH;
- (iii) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa N y X<sup>6</sup> representa CH;
- (iv) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH o CF; o
- (v) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CF y X<sup>6</sup> representa CH;

25 X<sup>7</sup> representa CH o N;

la línea ondulada indica el punto de unión;

y sales de adición ácida del mismo.

30 En una forma de realización, la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en donde Y representa -CH<sub>2</sub>-.

En otra forma de realización, la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), en donde Y representa >C=O.

35 Un grupo de compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en donde R<sup>3</sup> representa H.

Otro grupo de compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en donde R<sup>3</sup> representa alquilo de C1-C4. Ventajosamente, R<sup>3</sup> representa metilo.

40 Aún otro grupo de los compuestos de la invención es el compuesto de la fórmula (I), en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de halógeno. Átomo de halógeno abarca átomos de cloro, bromo y flúor, y ventajosamente representa un átomo de cloro.

En otra forma de realización de los compuestos de la invención R<sup>2</sup> representa B1.

45 En otra forma de realización de los compuestos de la invención R<sup>2</sup> representa B2.

Otro subgrupo de los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I), en donde R<sup>5</sup> en B2 representa -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno y CH<sub>3</sub>, es decir, R<sup>5</sup> representa alquilo de C1-C4 seleccionado del grupo que consiste en CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Ventajosamente, R<sup>5</sup> representa C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (t-butilo).

50 En otra forma de realización de los compuestos de la invención R<sup>2</sup> representa B3.

En otra forma de realización de los compuestos de la invención R<sup>2</sup> representa B4.

55 En una variante de los compuestos de la invención, R<sup>1</sup> representa A1 o A2.

En una forma de realización adicional, R<sup>1</sup> representa A1, en donde X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH o N.

60 En un subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A1, en donde X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH o N, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. En particular, X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH. En una forma de realización de tal subgrupo Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en la fracción B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en la fracción B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

65

En otro subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A1, en donde X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH o N, y R<sup>2</sup> representa B3 e Y representa -CH<sub>2</sub>-. En particular, X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH.

5 En otra forma de realización, R<sup>1</sup> representa A1, en donde X<sup>1</sup> representa N y X<sup>2</sup> representa CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. En un subgrupo de esta forma de realización, Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

10 En otra forma de realización, R<sup>1</sup> representa A1, en donde X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa C-O-CH<sub>3</sub>. En un subgrupo de esta forma de realización, Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

15 Ventajosamente, R<sup>4</sup> representa alquilo de C1-C4, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y t-butilo, especialmente metilo, etilo o isopropilo. También preferiblemente, R<sup>4</sup> representa ciclopropilo o ciclobutilo. Lo más preferiblemente, R<sup>4</sup> es CHF<sub>2</sub>.

En una variante adicional de los compuestos de la invención R<sup>1</sup> representa A2.

20 En un subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A2, en donde X<sup>3</sup> representa N, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. En una forma de realización de este subgrupo Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

25 En otro subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A2, en donde X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa N, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. En una forma de realización de este subgrupo Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

30 En otro subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A2, en donde X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa N y X<sup>6</sup> representa CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. En una forma de realización de este subgrupo Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

35 En otro subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A2, en donde X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH o CF, en especial CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. En una forma de realización de este subgrupo Y representa -CH<sub>2</sub>-. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

40 En otro subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A2, en donde X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH o CF, en especial CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

45 En otro subgrupo de esta variante, R<sup>1</sup> representa A2, en donde X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CF y X<sup>6</sup> representa CH, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

50 En una variante adicional de los compuestos de la invención, R<sup>1</sup> representa la fracción A3, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4. Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa alquilo de C1-C4, en especial t-butilo. También preferiblemente, R<sup>10</sup> en B4 representa alquilo de C1-C4 sustituido con OH, en especial 2-hidroxiopropan-2-ilo.

En un subgrupo de los compuestos de la invención, R<sup>1</sup> representa A1 o A2, y R<sup>2</sup> representa B2 o B4.

55 Ventajosamente, R<sup>5</sup> en B2 representa t-butilo.

Ventajosamente, R<sup>10</sup> en B4 representa 2-hidroxiopropan-2-ilo.

60 A menos que específicamente se defina de otra manera, el término alquilo de C1-C4 usado en el presente documento abarca metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y terc-butilo. El término alquilo de C1-C3 abarca metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término alcoxi de C1-C4 abarca metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

65

El término cicloalquilo de C3-C4 abarca ciclopropilo y ciclobutilo, y el término cicloalquilo de C3-C5 abarca, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

5 Los compuestos de la fórmula (I) de la invención muestran la capacidad de inhibición de PI3 quinasa y pueden encontrar uso como medicamentos, en particular para tratar enfermedades y trastornos del sistema inmunitario, enfermedades y trastornos inflamatorios, y cáncer. Una característica específica de los compuestos de la invención es la alta selectividad de la inhibición de la quinasa PI3K delta (PI3K $\delta$ ) en comparación con otras isoformas de esta quinasa. Esto permite esperar toxicidad reducida en comparación con inhibidores de amplio espectro que actúan sobre muchas isoformas de PI3K.

10 Un aspecto adicional de la invención es, por tanto, el compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso como un medicamento.

15 Un aspecto aún adicional de la invención es, por tanto, el uso del compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema inmunitario, enfermedades y trastornos inflamatorios, y cáncer.

20 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente y excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se divulga un método de tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema inmunitario, enfermedades y trastornos inflamatorios, y cáncer, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

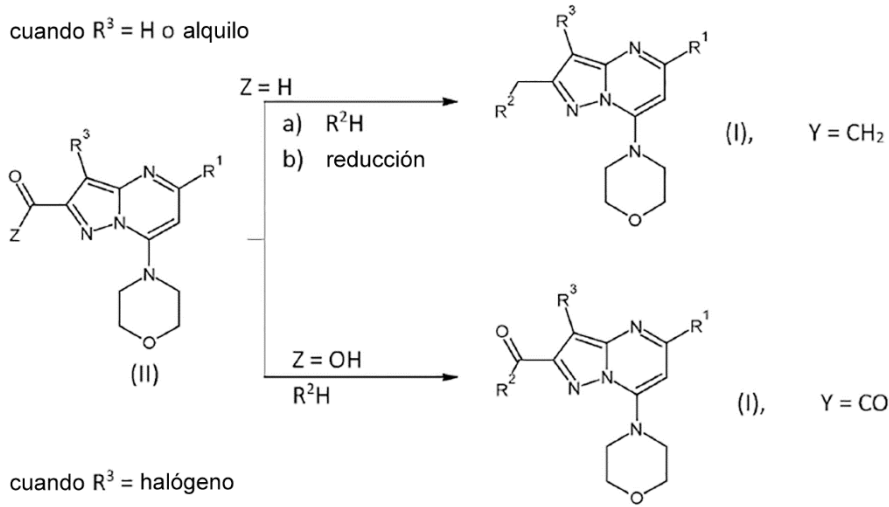
25 Las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula (I) de la invención incluyen en particular, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Se prefieren las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos y orgánicos que son capaces de formar sales de adición ácida, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con los compuestos que tienen un átomo de nitrógeno básico y los métodos de su preparación se conocen bien en la técnica. Las sales con ácidos inorgánicos pueden, en particular, comprender sales de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico. Las sales con ácidos orgánicos pueden, en particular, comprender sales de ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico, acético, propiónico, láctico, tartárico, málico, cítrico, fumárico, maleico, y benzoico. Se debe entender que el ámbito de la invención incluye también sales con ácidos diferentes de los farmacéuticamente aceptables que se pueden usar especialmente como intermedios en la preparación, aislamiento y purificación de los compuestos de la invención.

40 Los compuestos específicos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos presentados posteriormente en los ejemplos y sus sales de adición ácida, en especial sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos.

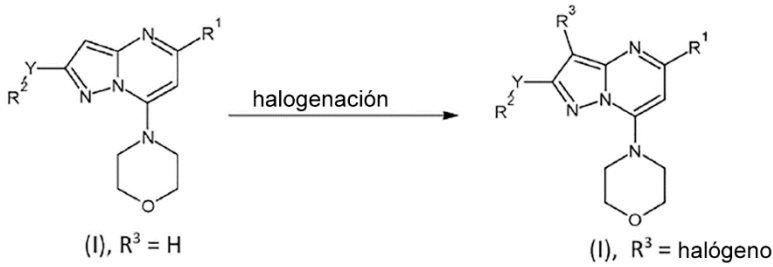
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de una manera descrita a continuación en general y específicamente en los ejemplos de preparación de intermedios y compuestos de la invención, y esbozado en los esquemas 1, 2 y 3.

45 Esquema 1

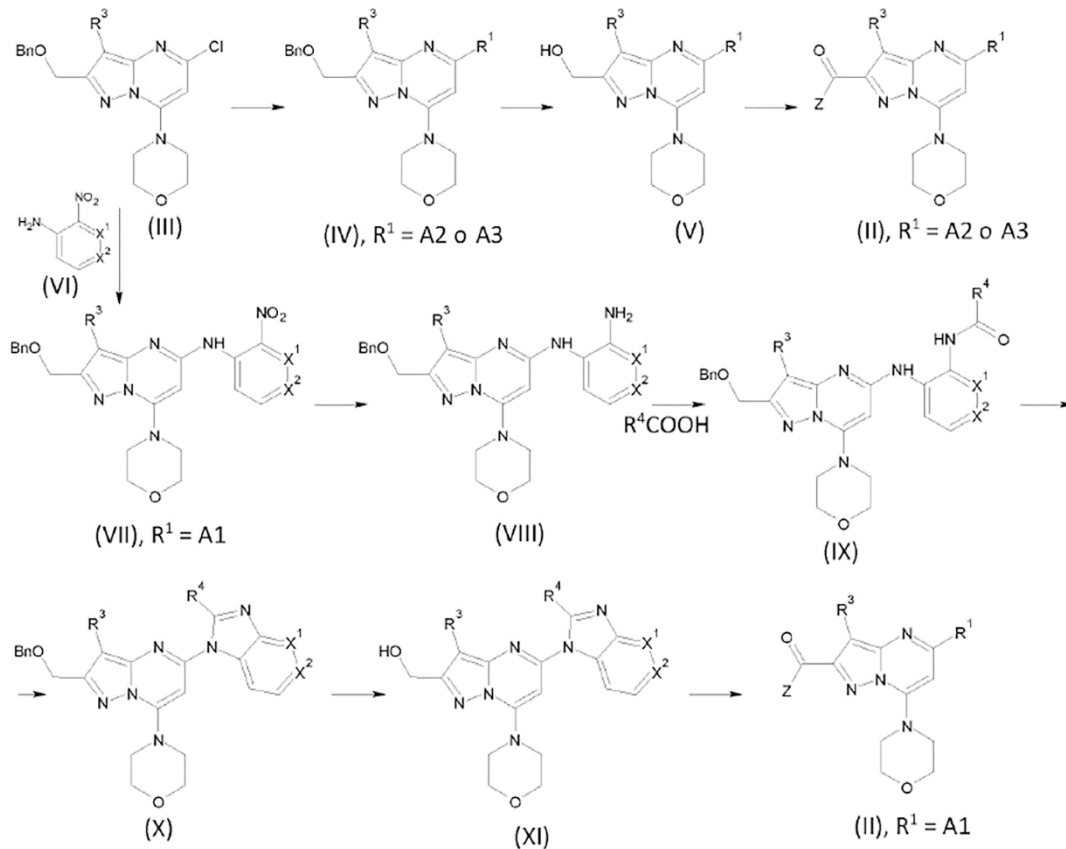
cuando  $R^3 = H$  o alquilo



cuando  $R^3 = \text{halógeno}$



Esquema 2



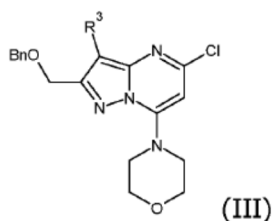




Los compuestos de fórmula (I) en donde  $R^3$  representa átomo de halógeno se pueden preparar por halogenación de los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  representa átomo de hidrógeno.

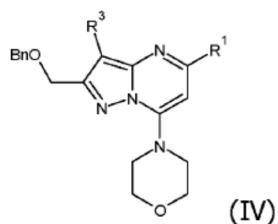
5 La reacción de halogenación se puede llevar a cabo usando halógeno molecular o H-halo-succinimida como el agente de halogenación a la temperatura en el intervalo de  $0^{\circ}\text{C}$  al punto de ebullición del componente con el menor punto de ebullición de la mezcla, en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, hexano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo o éter dietílico. Las condiciones más adecuadas para llevar a cabo esta reacción son el uso de H-halosuccinimida en diclorometano como solvente, a  $30^{\circ}\text{C}$ .

10 Los compuestos de fórmula (II) se preparan a partir de compuestos de la fórmula (III), en donde  $R^3$  representa átomo de hidrógeno o alquilo de C1-C4, y Bn representa bencilo,



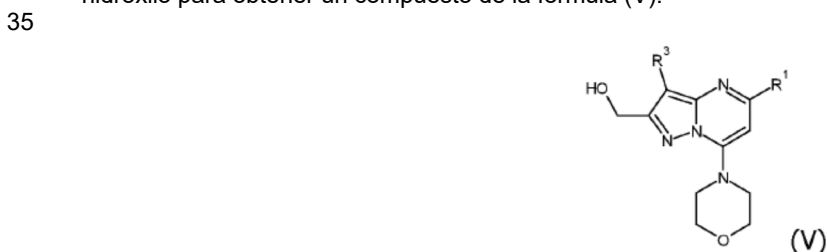
15 como se esboza en el esquema 2.

20 En el caso de preparación del compuesto de la fórmula (II), en donde  $R^1$  representa A2 o A3, el compuesto de la fórmula (III) se somete a reacción de Suzuki con ácido borónico  $R^1\text{B}(\text{OH})_2$  o su éster, en especial éster cíclico, tal como éster de pinacol, para obtener el compuesto de la fórmula (IV), en donde Bn es grupo protector bencilo.



25 En la reacción de Suzuki se usan catalizadores de paladio, por ejemplo, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio, tri(dibencilidilidenacetona)dipaladio(0), aducto de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II), una base, por ejemplo, fosfato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, o acetato de sodio, y un solvente orgánico, por ejemplo, tolueno, hexano, tetrahidrofurano, dioxano, o 1,2-dimetoxietano, en el intervalo de temperatura en el intervalo de  $0^{\circ}\text{C}$  al punto de ebullición del componente de menor punto de ebullición de la mezcla. Las condiciones más adecuadas de llevar a cabo la reacción son tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) como catalizador, solución acuosa de carbonato de sodio 2 M como base, y 1,2-dimetoxietano como solvente a temperatura de reflujo.

30 Posteriormente, el compuesto de la fórmula (IV) se desprotege al eliminar el grupo bencilo (Bn) que protege el grupo hidroxilo para obtener un compuesto de la fórmula (V).



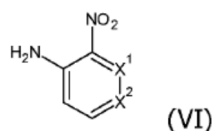
40 La eliminación del grupo protector bencilo se puede llevar a cabo mediante hidrogenación del compuesto de la fórmula (IV) en presencia de paladio en carbono activo, en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, metanol, etanol, dimetilformamida, dioxano, ciclohexano, tolueno, o sus mezclas, a la temperatura desde  $0^{\circ}\text{C}$  al punto de ebullición del componente de menor punto de ebullición de la mezcla, con presión de hidrógeno en el intervalo de 1 a 100 bares. Las condiciones más adecuadas de llevar a cabo la reacción son mezcla de solventes de dimetilformamida (DMF) y etanol (EtOH) con la adición de ácido fórmico, a temperatura elevada, tal como aproximadamente  $60^{\circ}\text{C}$ , con presión de hidrógeno de aproximadamente 1 bar.

El compuesto de la fórmula (V) así obtenido se convierte al aldehído o ácido de la fórmula (II) por oxidación, usando agentes oxidantes adecuados.

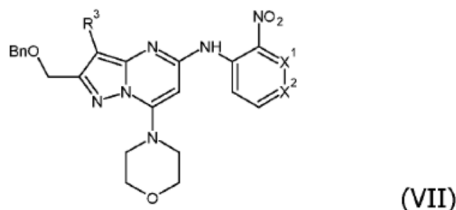
5 El compuesto de la fórmula (V) se puede convertir al aldehído de la fórmula (II) por oxidación con reactivo de Collins, reactivo de Dess-Martin, dicromato de piridinio (PDC), clorocromato de piridinio (PCC), ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), dióxido de manganeso o en la reacción de Swern, en un solvente tal como diclorometano, acetonitrilo, hexano, tolueno, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, dimetilsulfóxido (DMSO), o dioxano, a la temperatura desde 0°C al punto de ebullición del componente de menor punto de ebullición de la mezcla. Las condiciones más adecuadas de llevar a  
10 cabo la reacción son el uso de reactivo de Dess-Martin en un solvente tal como DMF, a temperatura ambiente.

El compuesto de la fórmula (V) se puede convertir al ácido de la fórmula (II) por oxidación con reactivo de Jones, permanganato de potasio, dicromato de piridinio (PDC), tetraóxido de rutenio, N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinio, en un solvente tal como acetonitrilo, agua, tolueno, acetona, dioxano, o tetrahidrofurano, a una temperatura desde 0°C  
15 al punto de ebullición del componente de menor punto de ebullición de la mezcla. Las condiciones más adecuadas son el uso de reactivo de Jones en una solución acuosa a temperatura de reflujo.

En el caso de la preparación del compuesto de fórmula (II), en donde R<sup>1</sup> representa A1, el compuesto de la fórmula (III) primero se convierte en la reacción de Buchwald-Hartwig con un nitrocompuesto de la fórmula (VI):  
20



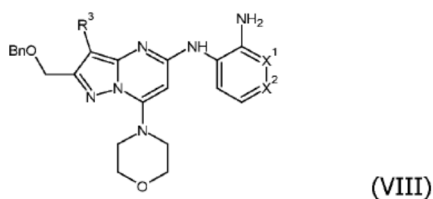
en el compuesto de la fórmula (VII)



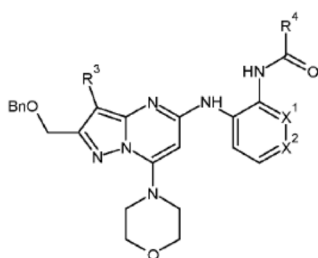
25 en donde Bn representa grupo protector bencilo.

La reacción de Buchwald-Hartwig se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio, tri(dibencidilidenacetona)dipaladio(0), aducto de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II), una base, por ejemplo, fosfato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butanolato de sodio o terc-butanolato de potasio, un ligando de fosfato tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, (2-bifenil)diclohexilfosfina, y un solvente orgánico, por ejemplo, tolueno, hexano, tetrahidrofurano, dioxano, o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura desde 0°C al punto de ebullición del componente de menor punto de ebullición de la mezcla. Las condiciones más adecuadas de llevar a cabo la reacción son temperatura de reflujo en presencia de tri(dibencidilidenacetona)dipaladio(0) como catalizador, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, carbonato de cesio, en tolueno como solvente.  
30  
35  
40

Posteriormente, el compuesto de la fórmula (VII) se reduce para obtener un compuesto de la fórmula (VIII)



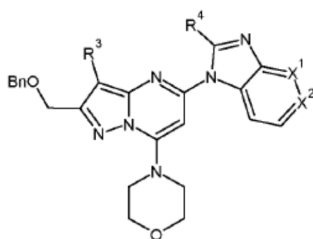
45 El compuesto de la fórmula (VIII) se somete después a reacción de amidación con un ácido de la fórmula R<sup>4</sup>COOH de una manera análoga a la descrita para la preparación del compuesto de la fórmula (I) a partir del compuesto de la fórmula (II) cuando Z es grupo hidroxilo (-OH), para obtener un compuesto de la fórmula (IX).



(IX)

El compuesto de la fórmula (IX) se convierte a un compuesto de la fórmula (X) a través de ciclación al calentar a reflujo en ácido acético.

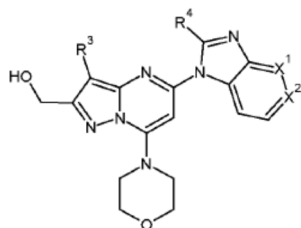
5



(X)

Posteriormente, el grupo bencilo que protege el grupo hidroxilo se elimina del compuesto (X), de una manera tal como se ha descrito anteriormente para la desprotección del grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula (IV), para obtener un compuesto de la fórmula (XI)

10



(XI)

y el compuesto de la fórmula (XI) así obtenido se convierte por oxidación en un aldehído o ácido de la fórmula (II), en donde  $R^1$  representa el grupo A1, usando un agente oxidante adecuado, como se ha descrito anteriormente para la oxidación del compuesto de la fórmula (V).

15

El compuesto de la fórmula (III) se puede preparar como se muestra en el esquema 3.

Los procesos para la preparación de intermedios presentados en el esquema 3 se desarrollaron en base a métodos de la bibliografía para compuestos de estructura similar.

20

Según el esquema 3, la reacción del alcohol bencilo con bromoacetato de etilo en presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio, de forma análoga a como se ha descrito en el documento WO2011/109267, da 2-benciloxiacetato de etilo, que posteriormente se convierte al nitrilo de la fórmula (XII) en la reacción con nitrilo de la fórmula  $R^3CH_2CN$ , en donde  $R^3$  representa átomo de hidrógeno o alquilo de C1-C4, llevada a cabo en presencia de una base fuerte, tal como butil-litio, de forma análoga a como se ha descrito en el documento WO2009/106539. El nitrilo de la fórmula (XII) se convierte al compuesto de la fórmula (XIII) en una reacción de ciclación con hidracina, de forma análoga a como se ha descrito en el documento WO2009/106539. El compuesto de la fórmula (XIII), por reacción de ciclación con malonato de dietilo en presencia de una base fuerte, tal como etanolato de sodio, se convierte en el compuesto de la fórmula (XIV), que se convierte adicionalmente en el compuesto de la fórmula (XV) por cloración con tricloruro de fosforilo ( $POCl_3$ ), y después el compuesto de la fórmula (XV) se convierte en el compuesto de la fórmula (III) por reacción con morfolina en presencia de una base, tal como carbonato de sodio. Se describen en detalle las condiciones y una forma de llevar a cabo las reacciones presentadas en el esquema 3 posteriormente en la descripción de preparar intermedios.

25

30

35

Los intermedios de la fórmula  $R^2H$  son o bien compuestos conocidos que están comercialmente disponibles o se pueden obtener usando métodos conocidos, de una forma presentada en detalles posteriormente en la descripción de preparación de intermedios. En la mayoría de los casos, la reacción de aminación reductora descrita anteriormente entre un compuesto que incluye un sistema carbonilo y una amina apropiada se empleó para preparar intermedios  $R^2H$ . Para compuestos  $R^2H$  que comprenden un sistema urea, se empleó una reacción entre una amina primaria y un

40

derivado de isocianato. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura desde -80°C a la temperatura de ebullición del componente de menor punto de ebullición de la mezcla, en un solvente orgánico, tal como, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, hexano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, o éter dietílico.

5 Los ácidos borónicos  $R^1B(OH)_2$  y sus ésteres, tal como ésteres de pinacol, están comercialmente disponibles o se pueden obtener usando la reacción de Miyara o en la reacción entre un haloderivado y ácido borónico o su éster en presencia de una base o catalizador de paladio.

10 Los nitrilos de fórmula  $R^3CH_2CN$ , en donde  $R^3$  representa átomo de hidrógeno o alquilo de C1-C4, son compuestos conocidos que están comercialmente disponibles.

15 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en el tratamiento de enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento como compuesto químico o en forma de composición farmacéutica o formulación farmacéutica que los contiene. Típicamente, se usarán como composición farmacéutica o formulación farmacéutica que contiene el compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con soportes y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

20 En el tratamiento de trastornos, enfermedades, y afecciones mencionados anteriormente la composición farmacéutica de la invención se puede administrar por cualquier vía adecuada, preferiblemente por vía oral, parenteral o inhalación y estará en forma de una preparación destinada para uso en medicina, dependiendo de la vía de administración pretendida.

25 Las composiciones para la administración oral pueden tener la forma de preparaciones sólidas o líquidas. Las preparaciones sólidas pueden tener, por ejemplo, la forma de un comprimido o una cápsula producidos de una manera convencional a partir de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables tal como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); disgregantes (por ejemplo, crospovidona, almidón de maíz o glicolato sódico de almidón); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden estar recubiertos con recubrimientos bien conocidos en la técnica, tal como recubrimientos sencillos, recubrimientos de liberación retrasada/controlada, o recubrimientos entéricos. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden tener la forma de producto sólido seco para reconstitución en agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar usando medios convencionales de excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables, tal como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o aceites comestibles hidrogenados), emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite mandélico, ésteres de aceite, alcohol etílico, o aceites vegetales fraccionados), y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden incluir agentes tamponantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y edulcorantes adecuados.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de modo que se obtenga liberación controlada del principio activo usando métodos conocidos para un experto en la materia.

45 La vía parenteral de administración incluye administración mediante inyecciones intramusculares e intravenosas, así como infusiones intravenosas. Las composiciones para la administración parenteral pueden, por ejemplo, tener la forma de una forma farmacéutica unitaria, tal como ampollas, o envases multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tener la forma tal como suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleaginoso o acuoso, y pueden incluir excipientes tal como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Alternativamente, el principio activo se puede formular como un polvo para reconstitución antes del uso en un soporte adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril.

55 Las composiciones para administración a través de la vía de inhalación pueden tener la forma de inhalación y administrarse por nebulización. Tales preparaciones incluyen un principio activo y sustancia(s) auxiliar(es) administradas como un aerosol, es decir, un sistema de partículas pequeñas finamente divididas de sustancia sólida o líquida suspendidas en un gas. Las sustancias auxiliares usadas en la nebulización pueden ser, por ejemplo, cloruro de sodio como un agente de isotonicidad, ácidos e hidróxidos inorgánicos como reguladores de pH y estabilizadores, cloruro de benzoalco conio como conservante, citrato de sodio como un agente tamponante, polisorbato 80 como un tensioactivo, etanol y propilenglicol como cosolvente, y sulfatos (VI) como antioxidantes. Las preparaciones para la administración por la vía de inhalación pueden tener la forma de inhaladores de presión o inhaladores de polvo seco.

60 El método de tratamiento con el uso de los compuestos de la presente invención comprenderá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, al sujeto en necesidad de tal tratamiento.

65

La dosis propuesta de los compuestos de la invención es desde 0,1 hasta aproximadamente 1000 mg al día, en una dosis única o en dosis divididas. Será aparente para un experto en la materia que la selección de una dosis requerida para obtener efecto biológico deseable dependerá de muchos factores, por ejemplo, el compuesto específico, la indicación, la forma de administración, la edad y estado de un paciente y esa dosis exacta será determinada en último lugar por un médico responsable.

## Ejemplos

### Preparación de intermedios

#### 2-Benciloxiacetato de etilo

A la suspensión de 21,8 g (0,545 mol) de NaH al 60% en 1000 ml de tolueno anhidro se añadieron gota a gota 47 ml (0,454 mol) de alcohol bencílico durante 30 minutos. La mezcla entera se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La suspensión se enfrió en un baño de agua y hielo y se añadieron gota a gota 66 ml (0,595 mol) de bromoacetato de etilo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla entera se echó sobre agua helada (1200 ml) acidificada con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 3x con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración del agente de secado, los solventes orgánicos se evaporaron a presión reducida. El residuo se separó por destilación a presión reducida. Después de la destilación, se obtuvieron 66,7 g (76%) de 2-benciloxiacetato de etilo como un líquido incoloro ( $T_b = 104-106^\circ\text{C}/0,7 \text{ tor}$ ).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39-7,28 (m; 5H), 4,63 (s; 2H), 4,23 (q;  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ; 2H), 4,09 (s; 2H), 1,28 (t;  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ; 3H). MS-ESI: (m/z) calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 195,23; determinada 195,1.

#### Intermedio XII-1: 4-benciloxi-3-oxobutironitrilo

Al matraz argonado cargado con 750 ml de THF anhidro enfriado a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadieron 200 ml (0,5 mol) de solución en hexano de n-BuLi 2,5 M, y después se añadieron gota a gota 28 ml (0,533 mol) de acetonitrilo. La mezcla entera se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h. A la suspensión, se añadieron gota a gota 77,7 g (0,4 mol) de 2-benciloxiacetato de etilo obtenido anteriormente y se siguió agitando a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. La reacción se extinguió añadiendo solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se echó en agua helada acidificada con ácido clorhídrico 6 M. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente secador se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El intermedio XII-1 se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS-ESI: (m/z) calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 190,22; determinada 190,1.

#### Intermedio XII-2: 4-benciloxi-2-metil-3-oxobutironitrilo

Obtenido a partir de 2-benciloxiacetato de etilo y propionitrilo, de forma análoga como para el intermedio XII-1.

#### Intermedio XIII-1: 3-(benciloximetil)-1H-pirazol-5-amina

Al intermedio XII-1 (aproximadamente 75,7 g, 0,4 mol) obtenido anteriormente se añadieron 500 ml de etanol y 100 ml (2,1 mol) de hidracina monohidrato. La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después de la evaporación del solvente a sequedad a presión reducida, al residuo se le añadió cloroformo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se evaporó, y la mezcla se separó en una columna cromatográfica usando acetato de etilo/metanol de 100/0 a 95/5 como eluyente. Después de la separación, se obtuvieron 70,4 g (87%) del intermedio XIII-1 como un aceite marrón.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39-7,28 (m; 5H); 5,59 (s; 1H); 4,53 (s; 2H); 4,50 (s; 2H). MS-ESI: (m/z) calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 204,25; determinada 204,1.

#### Intermedio XIII-2: 3-(benciloximetil)-4-metil-1H-pirazol-5-amina

Obtenido a partir del intermedio XII-2, de forma análoga a como se ha descrito para el intermedio XIII-1.

#### Intermedio XIV-1: 2-(benciloximetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Al matraz con solución de etanolato de sodio obtenido a partir de 53 g (0,74 mol) de etanolato de sodio y 700 ml de etanol se añadieron 70,4 g (0,35 mol) del intermedio XIII-1 disuelto en 200 ml de etanol y 80 ml (0,53 mol) de malonato de dietilo. La reacción se llevó a cabo a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 1200 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH aproximadamente 2. Un sólido cremoso precipitado de la reacción se filtró, se lavó y se secó. Se obtuvieron 79 g (84%) del intermedio XIV-1 como un sólido cremoso. MS-ESI: (m/z) calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 294,26; determinada 294,1.

#### Intermedio XIV-2: 2-(benciloximetil)-3-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol

Obtenido a partir del intermedio XIII-2, de forma análoga a como se ha descrito para el intermedio XIV-1.

Intermedio XV-1: 2-(benciloximetil)-5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina

5 La suspensión de 30 g (0,11 mol) del intermedio **XIV-1** en 270 ml de acetonitrilo se enfrió en un baño de agua y hielo y se añadieron 206 ml (2,2 mol) de POCl<sub>3</sub>. La reacción se llevó a cabo a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador para eliminar acetonitrilo y POCl<sub>3</sub>. El residuo se echó en agua con hielo, y se alcalinizó a pH 5 con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y después de la separación la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del agente de secado y la evaporación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna usando heptano/acetato de etilo desde 100/0 a 80/20 como eluyente. Después de la separación se obtuvieron 13 g (38%) del intermedio **XV-1** como un aceite ligeramente amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41-7,27 (m; 5H); 6,96 (s; 1H); 6,80 (s; 1H); 4,81 (s; 2H); 4,65 (s; 2H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 309,17; determinada 308,0.

Intermedio XV-2: 2-(benciloximetil)-5,7-dicloro-3-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina

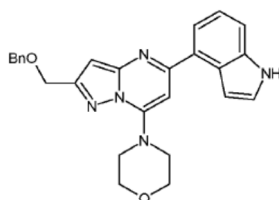
15 Obtenido a partir del intermedio **XIV-2**, de forma análoga a como se ha descrito para el intermedio **XV-1**.

Intermedio III-1: 2-(benciloximetil)-5-cloro-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

20 A la solución de 13 g (42,3 mmol) del intermedio **XV-1** disuelto en 450 ml de acetona, se añadieron 5,38 g (50,8 mmol) de carbonato de sodio y 6,65 ml (76,2 mmol) de morfolina. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron 500 ml de agua a la mezcla de reacción, y el sólido blanco precipitado se filtró. El sólido se lavó con agua y 200 ml de mezcla agua/acetona (2/1), después se secó. Se obtuvieron 14 g (92%) del intermedio **III-1** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41-7,27 (m; 5H); 6,56 (s; 1H); 6,06 (s; 1H); 4,73 (s; 2H); 4,62 (s; 2H); 3,98-3,90 (m; 4H); 3,82-3,74 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 359,83; determinada 359,2.

Intermedio III-2: 2-(benciloximetil)-5-cloro-3-metil-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

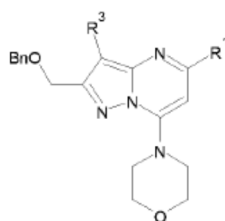
30 Obtenido a partir del intermedio **XV-2**, de forma análoga a como se ha descrito para el intermedio **III-1**.

Intermedio IV-1: 2-(benciloximetil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

35 A la solución de 1,88 g (5,24 mmol) del intermedio **III-1** disuelto en 52 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se añadieron 1,97 g (7,87 mmol) de éster de pinacol del ácido indol-4-borónico, 0,61 g (0,52 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) y 5,2 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La reacción se llevó a cabo a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celit® y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró usando un evaporador. El residuo se separó por cromatografía en columna, usando heptano/acetato de etilo de 100/0 a 30/70 como eluyente para obtener 1,91 g (83%) del intermedio **IV-1**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (bs; 1H); 7,61 (dd; J = 7,4; 0,8 Hz; 1H); 7,50-7,23 (m; 8H); 7,13-7,07 (m; 1H); 6,74 (s; 1H); 6,66 (s; 1H); 4,81 (s; 2H); 4,67 (s; 2H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,81-3,73 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 204,25; determinada 204,1.

45 Los intermedios de **IV-2** a **IV-9**, presentados en la tabla 1 se obtuvieron procediendo de una manera análoga a la descrita para la preparación del intermedio **IV-1** y empezando a partir del intermedio **III-1** (R<sup>3</sup> = H) o **III-2** (R<sup>3</sup> = Me) y éster de pinacol del respectivo ácido borónico R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub>.

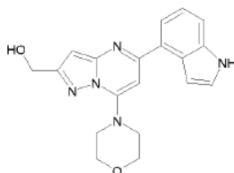
50 Tabla 1.



IV (R<sup>3</sup> = H, alquilo)

| Nr          | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> | Nr          | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------|----------------|----------------|------------------------------|-------------|----------------|----------------|------------------------------|
| <b>IV-2</b> |                | H              | 458.2                        | <b>IV-6</b> |                | H              | 418.2                        |
| <b>IV-3</b> |                | H              | 441.2                        | <b>IV-7</b> |                | H              | 417.2                        |
| <b>IV-4</b> |                | H              | 441.2                        | <b>IV-8</b> |                | H              | 458.2                        |
| <b>IV-5</b> |                | H              | 441.2                        | <b>IV-9</b> |                | Me             | 454.2                        |

Intermedio **V-1**: [7-(morfolin-4-il)-5-(1H-indol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]metanol



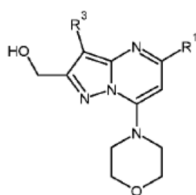
5

A la solución de 5,0 g (9,1 mmol) del intermedio **IV-1** en 120 ml de DMF y 60 ml de EtOH, se añadieron 11,3 g de Pd/C al 10% y 100  $\mu$ l de ácido fórmico. La reacción se llevó a cabo a 60°C con presión de hidrógeno durante 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el catalizador se filtró en Celite®, el sólido se lavó con EtOH, y el filtrado se concentró después usando un evaporador. La mezcla obtenida se purificó por cromatografía en columna, usando heptano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100 como el eluyente. Se obtuvieron 2,08 g (66%) de intermedio **V-1** después de la resolución. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 11,36 (bs; 1H); 7,70-7,63 (m; 1H); 7,59-7,52 (m; 1H); 7,52-7,46 (m; 1H); 7,28-7,20 (m; 1H); 7,14-7,09 (m; 1H); 6,78 (s; 1H); 6,55 (s; 1H); 5,36 (t;  $J = 6,0$  Hz; 1H); 4,66 (d;  $J = 6,0$  Hz; 2H); 3,90-3,83 (m; 4H); 3,83-3,75 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 350,39; determinada 350,2.

15

Los intermedios de **V-2** a **V-9**, presentados en la tabla 2 se obtuvieron empezando a partir del respectivo intermedio **IV** de una forma análoga a la descrita para la preparación del intermedio **V-1**.

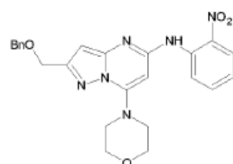
20 Tabla 2



V (R<sup>3</sup> = H, alquilo)

| Nr         | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> | Nr         | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------|----------------|----------------|------------------------------|------------|----------------|----------------|------------------------------|
| <b>V-2</b> |                | H              | 368.2                        | <b>V-6</b> |                | H              | 328.2                        |
| <b>V-3</b> |                | H              | 351.2                        | <b>V-7</b> |                | H              | 327.1                        |
| <b>V-4</b> |                | H              | 351.2                        | <b>V-8</b> |                | H              | 368.2                        |
| <b>V-5</b> |                | H              | 351.2                        | <b>V-9</b> |                | Me             | 364.2                        |

Intermedio **VII-1**: 2-((benciloxi)metil)-7-(morfolin-4-il)-N-(2-nitrofenil)-pirazolol[1,5-a]pirimidina-5-amina



**VII-1**

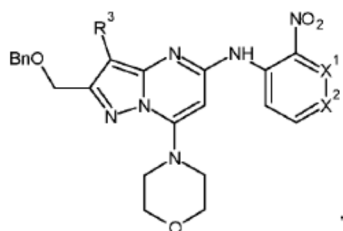
5

Se introdujeron 1,65 g (4,6 mmol) de intermedio **III-1**, 0,953 g (6,9 mmol) de 2-nitroanilina, 4,49 g (13,8 mmol) de carbonato de cesio, 0,211 g (0,23 mmol) de tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 0,266 g (0,46 mmol) de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno y 46 ml de tolueno anhidro en el recipiente de reacción. La mezcla entera se argonó y agitó a 110°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró usando un evaporador. El residuo se resolvió en una columna cromatográfica usando el sistema heptano/acetato de etilo desde 50/50 a 0/100 como eluyente. Se obtuvieron 1,84 g (87%) del intermedio **VII-1** después de la resolución. MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 461,49; determinada 461,5.

15

Los intermedios de **VII-2** a **VII-5**, presentados en la tabla 3 se prepararon de una manera análoga a la descrita para la preparación del intermedio **VII-1**, empezando a partir del intermedio **III-1** (R<sup>3</sup> = H) o **III-2** (R<sup>3</sup> = alquilo) y derivado de nitroamina adecuado de la fórmula VI en lugar de 2-nitroanilina.

20 Tabla 3

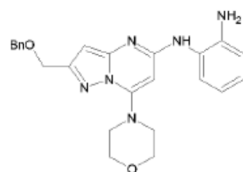


**VII** (R<sup>3</sup> = H, alquilo)



| Intermedio   | R <sup>3</sup> | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|
| <b>VII-2</b> | H              | N              | CH             | 462.2                     |
| <b>VII-3</b> | H              | CH             | N              | 462.2                     |
| <b>VII-4</b> | H              | CH             | C-OMe          | 491.2                     |
| <b>VII-5</b> | Me             | CH             | CH             | 475.2                     |

Intermedio **VIII-1**: N-(2-(benciloximetil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benceno-1,2-diamina

**VIII-1**

5

Una mezcla de 1,75 g (3,8 mmol) del intermedio **VII-1** y 3,94 g (19,0 mmol) de dicloruro de estaño dihidrato (II) en etanol (25 ml) se calentó a reflujo con agitación durante aproximadamente 20 h. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La suspensión se filtró a través de Celite® y se separaron fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y la solución se concentró usando un evaporador. La mezcla se resolvió con columna cromatográfica (gel de sílice modificada con poliamina), usando el sistema heptano/acetato de etilo de 100/0 a 50/50 como eluyente. Después de la resolución, se obtuvieron 1,30 g (79%) del intermedio **VIII-1**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,41-7,27 (m; 5H); 7,3-7,17 (m; 1H); 7,17-7,08 (m; 1H); 6,87-6,75 (m; 2H); 6,17 (s; 1H); 5,34 (s; 1H); 4,68 (s; 2H); 4,61 (s; 2H); 3,93-3,86 (m; 4H); 3,57-3,49 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 431,22; determinada 431,2.

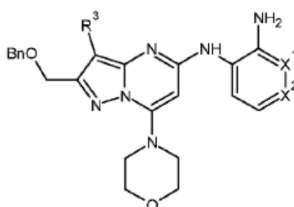
10

15

Los intermedios de **VIII-2** a **VIII-5** (R<sup>3</sup> = H, alquilo) presentados en la tabla 4 se obtuvieron empezando del intermedio **VII** adecuado de forma análoga a la descrita para la preparación del intermedio **VIII-1**.

20

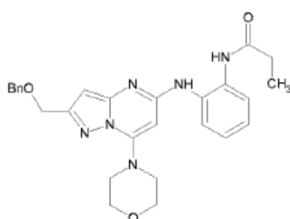
Tabla 4

**VIII** (R<sup>3</sup> = H, alquilo)

| Intermedio    | R <sup>3</sup> | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------|
| <b>VIII-2</b> | H              | N              | CH             | 432.2                     |
| <b>VIII-3</b> | H              | CH             | N              | 432.2                     |
| <b>VIII-4</b> | H              | CH             | C-OMe          | 461.2                     |
| <b>VIII-5</b> | Me             | CH             | CH             | 445.2                     |

25

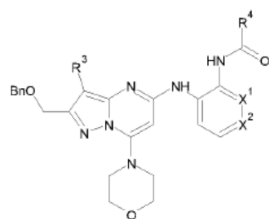
Intermedio **IX-1**: N-(2-(2-(benciloximetil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)fenil)propionamida

**IX-1**

5 A la solución de 0,943 g (2,2 mmol) de intermedio **VIII-1** disuelto en 50,0 ml de DCM anhidro, se añadieron 0,364 ml (0,36 g, 4,8 mmol) de ácido propiónico, 0,652 g (4,8 mmol) de HOBT, 0,920 g (4,8 mmol) de EDCI, y 0,916 ml (0,666 g, 6,6 mmol) de TEA. La mezcla entera se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadieron 100 ml de agua a la mezcla y se separaron fases. La fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el agente de secado y evaporar el solvente, la mezcla de reacción se separó en una columna cromatográfica, usando heptano/acetato de etilo desde 50/50 a 0/100 como eluyente. Después de la separación se obtuvieron 0,84 g (79%) del intermedio **IX-1**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (s; 1H); 7,61-7,55 (m; 1H); 7,40-7,28 (m; 6H); 7,17-7,11 (m; 2H); 6,18 (s; 1H); 5,38 (s; 1H); 4,68 (s; 2H); 4,62 (s; 2H); 3,96-3,89 (m; 4H); 3,63-3,55 (m; 4H); 2,32 (q; *J* = 7,6 Hz; 2H); 1,15 (t; *J* = 7,6 Hz; 3H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 487,25; determinada 487,3.

15 Los intermedios de **IX-2** a **IX-13** (R<sup>3</sup> = H, alquilo) presentados en la tabla 5 se prepararon de forma análoga a la descrita para la preparación del intermedio **IX-1**, empezando del intermedio **VIII** adecuado y un ácido R<sup>4</sup>COOH en lugar de ácido propiónico.

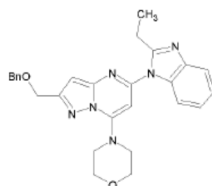
Tabla 5

**IX** (R<sup>3</sup> = H, alquilo)

20

| Intermedio   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                     | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| <b>IX-2</b>  | H              | Me                                 | CH             | CH             | 473.2                     |
| <b>IX-3</b>  | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | CH             | 509.2                     |
| <b>IX-4</b>  | H              | <i>i</i> -Pr                       | CH             | CH             | 501.3                     |
| <b>IX-5</b>  | H              | <i>ciclo</i> -Pr                   | CH             | CH             | 499.2                     |
| <b>IX-6</b>  | H              | Et                                 | N              | CH             | 488.2                     |
| <b>IX-7</b>  | H              | Et                                 | CH             | N              | 488.2                     |
| <b>IX-8</b>  | H              | Et                                 | CH             | C-OMe          | 517.3                     |
| <b>IX-9</b>  | H              | CHF <sub>2</sub>                   | N              | CH             | 510.2                     |
| <b>IX-10</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | N              | 510.2                     |
| <b>IX-11</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | C-OMe          | 539.2                     |
| <b>IX-12</b> | H              | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> | CH             | CH             | 503.2                     |
| <b>IX-13</b> | Me             | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | CH             | 523.2                     |

Intermedio **X-1**: 2-(benciloximetil)-5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

**X-1**

25

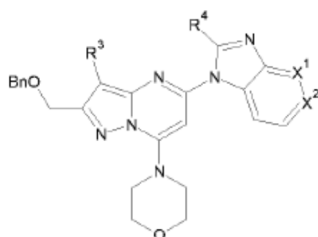
Se introdujeron 0,763 g (1,57 mmol) del intermedio **IX-1** en el matraz y se disolvieron en 200 ml de ácido acético glacial. La reacción se llevó a cabo a reflujo durante 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, la solución se

concentró usando un evaporador. El residuo se diluyó con agua y después se neutralizó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo 3x con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después del filtrar el agente de secado, el solvente se evaporó usando un evaporador. La mezcla de reacción se separó en una columna cromatográfica usando el sistema heptano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100 como eluyente. Después de la separación se obtuvieron 0,459 g (62%) del intermedio **X-1**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84-7,77 (m; 1H); 7,49-7,22 (m; 8H); 6,71 (s; 1H); 6,21 (s; 1H); 4,80 (s; 2H); 4,69 (s; 2H); 4,05-3,95 (m; 4H); 3,91-3,82 (m; 4H); 3,13 (q; J = 7,5 Hz; 2H); 1,42 (t; J = 7,5 Hz; 3H). MS-ESI: (m/z) calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 469,23; determinada 469,2.

Los intermedios de **X-2** a **X-13** presentados en la tabla 6 se prepararon de forma análoga a la descrita para el intermedio, empezando a partir del intermedio **IX** adecuado de forma análoga a la descrita para la preparación del intermedio **X-1**.

Tabla 6

15



**X** ( $\text{R}^3 = \text{H}$ , alquilo)

| Intermedio | $\text{R}^3$ | $\text{R}^4$   | $\text{X}^1$ | $\text{X}^2$ | MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------------------------|
| <b>X-2</b> | H            | Me             | CH           | CH           | 455.2                          |
| <b>X-3</b> | H            | $\text{CHF}_2$ | CH           | CH           | 491.2                          |

| Intermedio  | $\text{R}^3$ | $\text{R}^4$                | $\text{X}^1$ | $\text{X}^2$ | MS-ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|-------------|--------------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------------------------|
| <b>X-4</b>  | H            | <i>i</i> -Pr                | CH           | CH           | 483.3                          |
| <b>X-5</b>  | H            | <i>ciclo</i> -Pr            | CH           | CH           | 481.2                          |
| <b>X-6</b>  | H            | Et                          | N            | CH           | 470.2                          |
| <b>X-7</b>  | H            | Et                          | CH           | N            | 470.2                          |
| <b>X-8</b>  | H            | Et                          | CH           | C-OMe        | 499.2                          |
| <b>X-9</b>  | H            | $\text{CHF}_2$              | N            | CH           | 492.2                          |
| <b>X-10</b> | H            | $\text{CHF}_2$              | CH           | N            | 492.2                          |
| <b>X-11</b> | H            | $\text{CHF}_2$              | CH           | C-OMe        | 521.2                          |
| <b>X-12</b> | H            | $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ | CH           | CH           | 485.2                          |
| <b>X-13</b> | Me           | $\text{CHF}_2$              | CH           | CH           | 505.2                          |

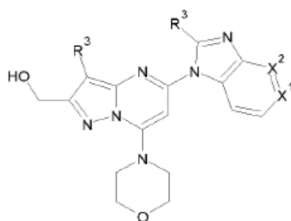
20

Intermedio XI:

Los intermedios **XI-1** a **XI-13** presentados en la tabla 7 se prepararon de forma análoga a la descrita para el intermedio **V-1**, empezando a partir de intermedio **X** adecuado, y usando mezcla acetato de etilo/etanol 1/1 en lugar de DMF y etanol.

25

Tabla 7

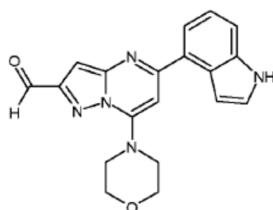
**XI** (R<sup>3</sup> = H, alquilo)

| Intermedio  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>   | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------|----------------|------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| <b>XI-1</b> | H              | Et               | CH             | CH             | 379.2                     |
| <b>XI-2</b> | H              | Me               | CH             | CH             | 365.2                     |
| <b>XI-3</b> | H              | CHF <sub>2</sub> | CH             | CH             | 401.2                     |
| <b>XI-4</b> | H              | <i>i</i> -Pr     | CH             | CH             | 393.2                     |
| <b>XI-5</b> | H              | <i>ciclo</i> -Pr | CH             | CH             | 391.2                     |
| <b>XI-6</b> | H              | Et               | N              | CH             | 380.2                     |
| <b>XI-7</b> | H              | Et               | CH             | N              | 380.2                     |
| <b>XI-8</b> | H              | Et               | CH             | C-OMe          | 409.2                     |

| Intermedio   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                     | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| <b>XI-9</b>  | H              | CHF <sub>2</sub>                   | N              | CH             | 402.1                     |
| <b>XI-10</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | N              | 402.1                     |
| <b>XI-11</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | C-OMe          | 431.2                     |
| <b>XI-12</b> | H              | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> | CH             | CH             | 395.2                     |
| <b>XI-13</b> | Me             | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | CH             | 415.2                     |

5

Intermedio **II-1**: 5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxialdehído



10

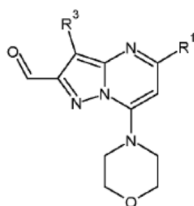
A la solución de 0,90 g (2,58 mmol) del intermedio **V-1** en 26 ml de DMF anhidro, se añadieron 1,31 g (3,09 mmol) de reactivo de Dess-Martin. La mezcla entera se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y después se lavó con acetato de etilo. La solución obtenida se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó en una columna cromatográfica en un sistema heptano/acetato de etilo de 100/0 a 30/70. Después de la separación, se obtuvieron 0,70 g (78%) del intermedio **II-1**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,22 (s; 1H); 8,47 (bs; 1H); 7,66-7,59 (m; 1H); 7,57-7,50 (m; 1H); 7,39-7,29 (m; 2H); 7,18-7,09 (m; 2H); 6,83 (s; 1H); 4,08-4,00 (m; 4H); 3,86-3,77 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 348,38; determinada 348,1.

15

Los intermedios de **II-2** a **II-9** presentados en la tabla 8 se prepararon empezando a partir de intermedio **V** adecuado, de forma análoga a la descrita para la preparación del intermedio **II-1**.

20

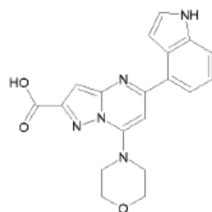
Tabla 8



II (R<sup>3</sup> = H, alquilo)

| Nr   | R <sup>3</sup> | R <sup>1</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | Nr   | R <sup>3</sup> | R <sup>1</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|------|----------------|----------------|---------------------------|------|----------------|----------------|---------------------------|
| II-2 | H              |                | 366.1                     | II-6 | H              |                | 326.1                     |
| II-3 | H              |                | 349.1                     | II-7 | H              |                | 325.1                     |
| II-4 | H              |                | 349.1                     | II-8 | H              |                | 366.1                     |
| II-5 | H              |                | 349.1                     | II-9 | Me             |                | 362.2                     |

5 Intermedio II-10: ácido 5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico



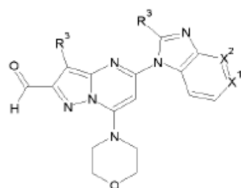
II-10

Obtenido por oxidación del intermedio II-1.

10 Al matraz con 35 ml de solución de ácido sulfúrico al 20% se añadieron 1,40 g (4,73 mmol) de dicromato de potasio y después 1,1 g (3,15 mmol) de intermedio II-1. La mezcla entera se llevó a reflujo mientras se agitaba y se mantuvo a esa temperatura durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido precipitado de la mezcla se filtró.  
 15 El sólido se lavó con agua y después se secó en el desecador sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvieron 0,56 g (49%) de intermedio II-10 crudo y se usó en una etapa adicional sin purificación.

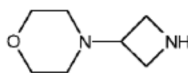
Los intermedios II-11 a II-23 (R<sup>3</sup> = H, alquilo) presentados en la tabla 9 se prepararon de forma análoga a la descrita para la preparación del intermedio II-1, empezando del intermedio XI adecuado.

20 Tabla 9



II, R<sup>1</sup> = A1

| Intermedio   | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                     | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | MS-ESI<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|--------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|
| <b>II-11</b> | H              | Et                                 | CH             | CH             | 377.2                        |
| <b>II-12</b> | H              | Me                                 | CH             | CH             | 363.2                        |
| <b>II-13</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | CH             | 399.1                        |
| <b>II-14</b> | H              | <i>i</i> -Pr                       | CH             | CH             | 391.2                        |
| <b>II-15</b> | H              | <i>ciclo</i> -Pr                   | CH             | CH             | 389.2                        |
| <b>II-16</b> | H              | Et                                 | N              | CH             | 378.2                        |
| <b>II-17</b> | H              | Et                                 | CH             | N              | 378.2                        |
| <b>II-18</b> | H              | Et                                 | CH             | C-OMe          | 407.2                        |
| <b>II-19</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | N              | CH             | 400.1                        |
| <b>II-20</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | N              | 400.1                        |
| <b>II-21</b> | H              | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | C-OMe          | 429.1                        |
| <b>II-22</b> | H              | CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> | CH             | CH             | 393.2                        |
| <b>II-23</b> | Me             | CHF <sub>2</sub>                   | CH             | CH             | 413.2                        |

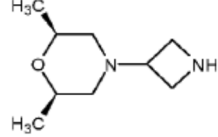
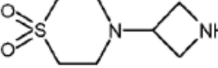
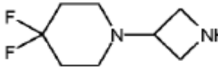
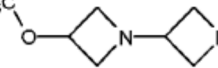
Intermedios R<sup>2</sup>H (aminas)5 4-(Azetidín-3-il)morfolina

10 Etapa 1. A la solución de 0,50 g (2,0 mmol) de 1-benzhidrilazetidín-3-ona en 20,0 ml de DCM anhidro, se añadieron 0,21 ml (0,209 g; 2,4 mmol) de morfolina, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadieron 0,848 g (4,0 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 3x con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo obtenido después de filtración del agente de secado y evaporación del solvente a presión reducida se purificó en una columna cromatográfica. Se usó el sistema heptano/acetato de etilo/MeOH de 100/0/0 a 0/95/5 para la separación. Después de la separación se obtuvieron 0,564 g de 4-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]morfolina. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) δ: 7,45-7,38 (m; 4H); 7,30-7,22 (m; 4H); 7,20-7,13 (m; 2H); 4,41 (s; 1H); 3,58-3,49 (m; 4H); 3,27-3,18 (m; 2H); 2,93-2,82 (m; 1H); 2,80-2,71 (m; 2H); 2,25-2,13 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 309,20; determinada 309,2.

20 Etapa 2. A la solución de 114 mg (0,37 mmol) del producto de la etapa 1 en 4 ml de EtOH, se añadieron 114 mg de Pd/C al 10% y 100 μl de ácido fórmico. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con presión de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se filtró en Celite®, el sólido se lavó con EtOH, y el filtrado se concentró en un evaporador. Se obtuvieron 50 mg (95%) de 4-(azetidín-3-il)morfolina. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76-3,67 (m; 4H); 3,55-3,43 (m; 2H); 3,04-2,90 (m; 2H); 2,90-2,80 (m; 1H); 2,39-2,23 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 143,12; determinada 143,1.

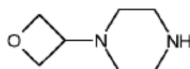
30 Los intermedios R<sup>2</sup>H presentados en la tabla 1 se obtuvieron de forma análoga a la descrita para la preparación de 4-(azetidín-3-il)morfolina, sustituyendo morfolina con 2,6-dimetilmorfolina, 1,1-dioxotiomorfolina, 4,4-difluoropiperidina o 3-metoxiazetidina, respectivamente.

Tabla 10

| R <sup>2</sup> H  | Nombre   | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> |
|---|--|---------------------------|
|  | (2R,6S)-4-(azetidin-3-il)-2,6-dimetilmorfolina | 171,1                     |
|  | 4-(azetidin-3-il)-1,1-dioxotiomorfolina        | 191,1                     |
|  | 4-(azetidin-3-il)-4,4-difluoropiperidina       | 177,1                     |
|  | 3-metoxi-1,3'-biazetidina                      | 143,1                     |

1-(Oxetan-3-il)piperazina

5



## Etapa 1.

10 A la solución de 0,23 ml (0,279 g, 3,9 mmol) de 3-oxetanona en 39,0 ml de DCM anhidro se añadieron 0,60 g (3,2 mmol) de 1-Boc-piperazina, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadieron 1,35 g (6,4 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separaron fases. La fase acuosa se extrajo 3x con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del agente de secado, el solvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 0,61 g de 4-(oxetan-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo crudo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,68-4,52 (m; 4H); 3,50-3,32 (m; 5H); 2,31-2,09 (m; 4H); 1,43 (s; 9H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 243,17; determinada 243,2.

15

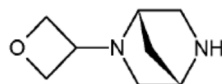
## Etapa 2.

20 A la solución de 0,55 g (2,8 mmol) del producto de la etapa 1 en 28 ml de DCM, se añadieron 16,8 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se alcalinizó con solución saturada de carbonato de sodio. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo 3x con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. Los 0,23 g de 1-(oxetan-3-il)piperazina cruda así obtenidos se usaron para reacción adicional sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,66-4,56 (m; 4H); 3,66-3,56 (m; 1H); 3,30-3,12 (m; 4H); 2,68-2,51 (m; 4H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 143,12; determinada 143,1.

25

(1S,4S)-2-(Oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

30

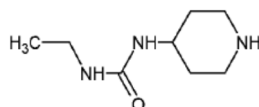


Preparado de forma análoga a la descrita para la preparación de 1-(oxetan-3-il)piperazina, empezando de 3-oxetano y Boc-(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

35

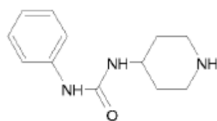
3-Etil-1-(piperidin-4-il)urea

Preparado como se describe en el documento US2005/197333, ejemplo 41.



40

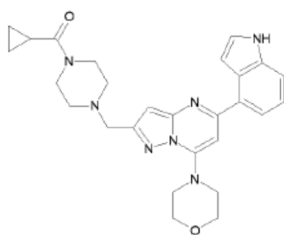
1-Fenil-3-(piperidin-4-il)urea



5 Preparado de forma análoga a la descrita para la preparación de 3-etil-1-(piperidin-4-il)urea en el documento US2005/197333, ejemplo 41.

Compuestos de la invención

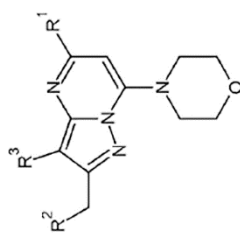
10 Ejemplo 1. 2-((4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



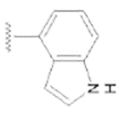
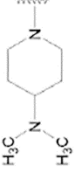
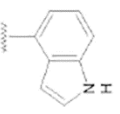
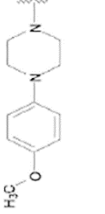
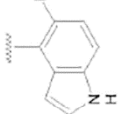
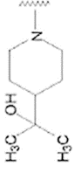
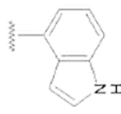
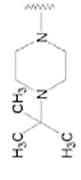
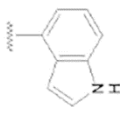
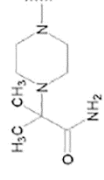
15 A la solución de 124 mg (0,357 mmol) de intermedio **II-1** en 4,0 ml de DCM anhidro, se añadieron 69,5 mg (0,428 mmol) de 1-(ciclopropanocarbonil)piperazina y después se agitó a temperatura ambiente. Después de 1h, se añadieron 151 mg (0,714 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 1 h más. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 3x con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del agente de secado y la evaporación del solvente a presión reducida, el residuo se purificó en una placa cromatográfica. Se usó el sistema CH<sub>3</sub>Cl/MeOH 90/10 para la separación. Después de la separación se obtuvieron 170 mg (98%) del compuesto **1**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (bs; 1H); 7,61 (dd; J = 7,4; 0,8 Hz; 1H); 7,52-7,47 (m; 1H); 7,36-7,27 (m; 2H); 7,13-7,08 (m; 1H); 6,66 (s; 1H); 6,64 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,84 (s; 2H); 3,81-3,65 (m; 8H); 2,71-2,53 (m; 4H); 1,81-1,70 (m; 1H); 1,02-0,95 (m; 2H); 0,79-0,71 (m; 2H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 486,59; determinada 486,2.

25 Los compuestos de la invención de los ejemplos **2** a **69** en donde en la fórmula (I) Y representa -CH<sub>2</sub>- y R<sup>3</sup> representa H o alquilo, presentados en la tabla 11, se prepararon de forma análoga al ejemplo **1** empezando del intermedio **II-1** a **II-9** y **II-11** a **II-23** adecuado y amina R<sup>2</sup>H adecuada.



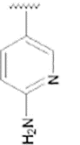
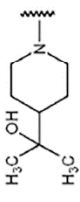
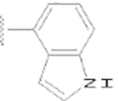
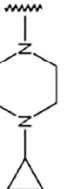
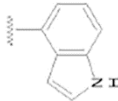
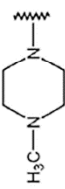
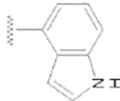
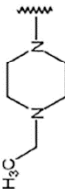
Tabla 11. Compuestos de la invención de fórmula (I) en donde Y representa -CH<sub>2</sub>-

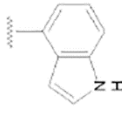

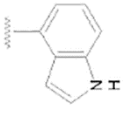
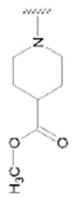
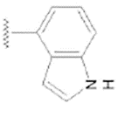
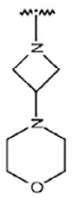
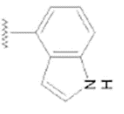
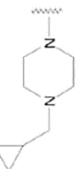
| Ej. No.  | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|--|
| <b>2</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina          |                |                | H              | 496.2                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.55 (bs; 1H); 7.49-7.38 (m; 2H); 7.32-7.6 (m; 1H); 7.19-7.10 (m; 1H); 6.84-6.80 (m; 1H); 6.7 (s; 1H); 6.49 (s; 1H); 3.89-3.83 (m; 4H); 3.78-3.66 (m; 6H); 3.59-3.51 (m; 4H); 2.75 (s; 3H); 2.64-2.56 (m; 4H)  |
| <b>3</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 515.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.56 (s; 1H); 7.62-7.55 (m; 1H); 7.47-7.1 (m; 1H); 7.31-7.21 (m; 2H); 7.11-7.02 (m; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.62 (s; 1H); 4.00-3.90 (m; 4H); 3.86-3.62 (m; 6H); 3.19-3.05 (m; 2H); 2.81-2.45 (m; 8H); 2.34 (s; 3H); 2.39-2.29 (m; 1H); 2.21-2.08 (m; 2H); 1.91-1.79 (m; 2H); 1.75-1.54 (m; 2H) |
| <b>4</b> | 2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 475.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.57 (bs; 1H); 7.64-7.58 (m; 1H); 7.52-7.46 (m; 1H); 7.36-7.25 (m; 2H); 7.14-7.09 (m; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.64 (s; 1H); 4.03-3.95 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 3.81-3.71 (m; 4H); 3.20-3.10 (m; 2H); 2.18-2.03 (m; 2H); 1.81-1.69 (m; 2H); 1.56-1.38 (m; 2H); 1.35-1.30 (m; 1H); 1.18 (s; 6H)   |

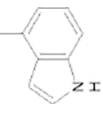
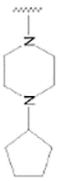
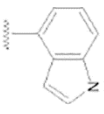
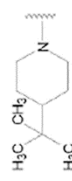
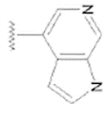
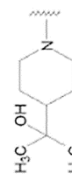
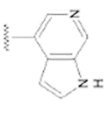
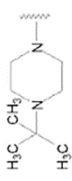
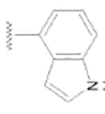
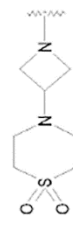
| Ej. No.  | Nombre químico   | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|----------|--|---|---|----------------|---------------------------|--|
| <b>5</b> | 2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                     |    |    | H              | 460.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.85 (bs; 1H); 7.60 (d; J = 7.2 Hz; 1H); 7.51 (d; J = 8.2 Hz; 1H); 7.36-7.28 (m; 2H); 7.12-7.08 (m; 1H); 6.65 (s; 1H); 6.61 (s; 1H); 4.04-3.94 (m; 4H); 3.80 (s; 2H); 3.79-3.72 (m; 4H); 3.19-3.07 (m; 2H); 2.60-2.49 (m; 1H); 2.44 (s; 6H); 2.22-2.09 (m; 2H); 1.98-1.86 (m; 2H); 1.76-1.59 (m; 2H)                         |
| <b>6</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina                  |    |    | H              | 524.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.52 (bs; 1H); 7.61 (d; J = 7.4 Hz; 1H); 7.49 (d; J = 8.1 Hz; 1H); 7.35-7.27 (m; 2H); 7.14-7.09 (m; 1H); 6.96-6.80 (m; 4H); 6.67 (s; 1H); 6.65 (s; 1H); 4.04-3.95 (m; 4H); 3.88 (s; 2H); 3.82-3.76 (m; 4H); 3.77 (s; 3H); 3.19-3.11 (m; 4H); 2.84-2.74 (m; 4H)   |
| <b>7</b> | 2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina |    |    | H              | 493.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39 (dd; J = 8.8; 4.0 Hz; 24H); 7.32 (d; J = 3.2 Hz; 22H); 7.04 (dd; J = 11.1; 8.8 Hz; 1H); 6.95 (d; J = 2.4 Hz; 1H); 6.65 (s; 1H); 6.57 (d; J = 2.3 Hz; 1H); 4.03-3.94 (m; 4H); 3.84-3.73 (m; 6H); 3.19-3.09 (m; J = 11.5 Hz; 2H); 2.16-2.05 (m; 2H); 1.80-1.70 (m; 2H); 1.54-1.46 (m; 1H); 1.46-1.39 (m; 2H); 1.18 (s; 6H) |
| <b>8</b> | 2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina                       |   |   | H              | 474.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.66 (bs; 1H); 7.60 (dd; J = 7.4; 0.9 Hz; 1H); 7.52-7.44 (m; 1H); 7.35-7.27 (m; 2H); 7.13-7.05 (m; 1H); 6.63 (s; 1H); 6.63 (s; 1H); 4.02-3.94 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 3.79-3.71 (m; 4H); 2.67 (s; 8H); 1.08 (s; 9H)  |
| <b>9</b> | 2-(4-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropionamida          |  |  | H              | 503.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (s; 1H); 7.63-7.58 (m; 1H); 7.51 (d; J = 8. Hz; 1H); 7.36-7.27 (m; 2H); 7.13-7.10 (m; 1H); 6.65 (s; 1H); 6.63 (s; 1H); 4.04-3.96 (m; 4H); 3.83 (s; 2H); 3.81-3.73 (m; 4H); 2.74-2.51 (m; 8H); 1.23 (s; 6H)   |

| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---|
| <b>10</b> | 2-(4-((5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropionamida |                |                | H              | 521.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.75 (bs, 1H); 7.42-7.35 (m, 1H); 7.33-7.29 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 11.2; 8.8 Hz, 1H); 6.7-6.92 (m, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 4.03-3.92 (m, 4H); 3.83 (s, 2H); 3.80-3.70 (m, 4H); 2.60 (s, 8H); 1.23 (s, 6H)   |
| <b>11</b> | 2-(4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                |                |                | H              | 492.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.39 (dd, J = 8.8; 4.0 Hz, 1H); 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H); 7.04 (dd, J = 11.1; 8.8 Hz, 1H); 6.92 (dd, J = 3.2; 0.8 Hz, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 4.03-3.94 (m, 4H); 3.82 (s, 2H); 3.80-3.74 (m, 4H); 2.67 (s, 8H); 1.08 (s, 9H)  |
| <b>12</b> | 2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indazol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                       |                |                | H              | 475.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 8.63 (s, 1H); 7.69-7.60 (m, 2H); 7.54-7.46 (m, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.64 (s, 1H); 4.06-3.97 (m, 4H); 3.86-3.78 (m, 6H); 2.70 (bs, 8H); 1.11 (s, 9H)   |
| <b>13</b> | 2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina            |                |                | H              | 478.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 7.3 (dd, J = 8.8; 4.0 Hz, 1H); 7.3 (d, J = 3.1 Hz, 1H); 7.02 (dd, J = 11.1; 8.8 Hz, 1H); 6.80 (dd, J = 3.1; 0.8 Hz, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 4.05-3.96 (m, 4H); 3.83-3.74 (m, 6H); 3.16-3.05 (m, 2H); 2.28 (s, 6H); 2.24-2.11 (m, 3H); 1.89-1.77 (m, 2H); 1.68-1.53 (m, 2H) |

| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|--|
| <b>14</b> | 5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 533.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.38-7.2 (m; 1H); 7.30-7.25 (m; 1H); 7.4-6.4 (m; 1H); 6.88-6.82 (m; 3, 1H); 6.64 (s; 1H); 6.5 6 (d; J = 2.0 Hz; 1H); 4.02-3.92 (m; 4H); 3.84-3.70 (m; 6H); 3.16-3.04 (m; 2H); 2.73-2.38 (m; 8H); 2.29 (s; 3H); 2.21-2.08 (m; 3H); 1.92-1.79 (m; 2H); 1.71-1.52 (m; 2H)      |
| <b>15</b> | 2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indazol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina       |                |                | H              | 476.3                     | (DMSO) δ 13.28 (bs; 1H); 8.76 (d; J = 0.9 Hz; 1H); 7.87 (d; J = 6.8 Hz; 1H); 7.70 (d; J = 8.3 Hz; 1H); 7.55-7.44 (m; 1H); 6.88 (s; 1H); 6.58 (s; 1H); 4.06 (bs; 1H); 3.92-3.80 (m; 8H); 3.64 (s; 2H); 3.03-2.93 (m; 2H); 2.01-1.88 (m; 2H); 1.71-1.60 (m; 2H); 1.37-1.13 (m; Hz; 3H); 1.03 (s; 6H) |
| <b>16</b> | 5-(2-aminopiridin-5-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                 |                |                | H              | 451.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 8.59 (d; J = 2.2 Hz; 1H); 8.13 (dd; J = 8.8; 2.4 Hz; 1H); 6.67 (d; J = 8.8 Hz; 1H); 6.56 (s; 1H); 6.45 (s; 1H); 4.05-3.95 (m; 4H); 3.85-3.74 (m; 6H); 2.69 (bs; 8H); 1.11 (s; 9H)  |
| <b>17</b> | 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina               |                |                | H              | 452.3                     | (DMSO) δ 9.01 (s; 2H); 7.18 (bs; 2H); 6.76 (s; 1H); 6.37 (s; 1H); 3.83 (s; 8H); 3.61 (s; 2H); 2.84 (bs; 8H); 1.12 (s; 9H)  |
| <b>18</b> | 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina  |                |                | H              | 453.3                     | (DMSO) δ 9.03 (s; 2H); 7.13 (bs; 2H); 6.74 (s; 1H); 6.38 (s; 1H); 4.02 (s; 1H); 3.82 (s; 8H); 3.59 (s; 2H); 2.94 (d; J = 10.8 Hz; 2H); 1.97-1.79 (m; 2H); 1.63 (d; J = 11.5 Hz; 2H); 1.34-1.07 (m; 3H); 1.02 (s; 6H)   |

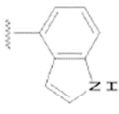
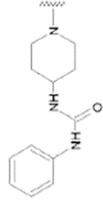
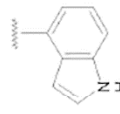
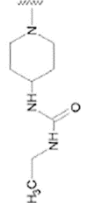
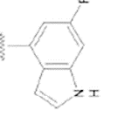
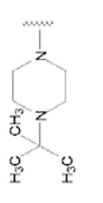
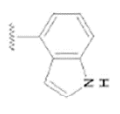
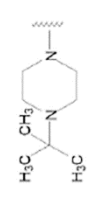
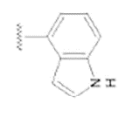
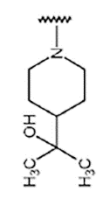
| Ej. No.   | Nombre químico  | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|---|--|--|----------------|---------------------------|---|
| <b>19</b> | 5-(2-aminopiridin-5-il)-2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina |   |   | H              | 452.3                     | (DMSO) δ 8.79 (d; J = 2.3 Hz; 1H); 8.18 (dd; J = 8.8; 2.5 Hz; 1H); 6.71 (s; 1H); 6.54 (d; J = 8.7 Hz; 1H); 6.47 (s; 1H); 4.07 (s; 1H); 3.90-3.80 (m; 4H); 3.80-3.70 (m; 4H); 3.61 (s; 2H); 3.07-2.87 (m; 2H); 2.05-1.83 (m; 2H); 1.71-1.57 (m; 2H); 1.39-1.10 (m; 3H); 1.03 (s; 6H) |
| <b>20</b> | 2-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)-metil-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]-pirimidina                  |   |   | H              | 458.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (bs; 1H); 7.64-7.56 (m; 1H); 7.53-7.44 (m; 1H); 7.35-7.27 (m; 2H); 7.14-7.07 (m; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.63 (s; 1H); 4.04-3.93 (m; 4H); 3.81 (s; 2H); 3.79-3.72 (m; 4H); 2.90-2.46 (m; 8H); 1.68-1.58 (m; 1H); 0.50-0.33 (m; 4H)                           |
| <b>21</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]-pirimidina                        |   |   | H              | 432.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.50-7.40 (m; 2H); 7.29-7.26 (m; 1H); 7.21 (dd; J = 8.0; 7.5 Hz; 1H); 6.88 (dd; J = 3.2; 0.9 Hz; 1H); 6.60 (s; 1H); 6.55 (s; 1H); 3.98-3.88 (m; 4H); 3.74 (s; 2H); 3.73-3.66 (m; 4H); 2.56 (bs; 8H); 2.29 (s; 3H)  |
| <b>22</b> | 2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                          |  |  | H              | 446.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (bs; 1H); 7.60 (dd; J = 7.4; 0.9 Hz; 1H); 7.54-7.46 (m; 1H); 7.36-7.27 (m; 2H); 7.11-7.05 (m; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.62 (s; 1H); 4.06-3.94 (m; 4H); 3.85 (s; 2H); 3.81-3.72 (m; 4H); 2.84 (bs; 8H); 2.72 (q; J = 7.4 Hz; 2H); 1.23 (t; J = 7.2 Hz; 3H)    |

| Ej. No.   | Nombre químico  | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|-----------|---|--|---|----------------|---------------------------|--|
| <b>23</b> | 2-(1,1-dioxotiomorfolin-1-il)-metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina           |   |  | H              | 467.2                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (bs; 1H); 7.61 (dd; J = 7.4; 0.9 Hz; 1H); 7.54-7.47 (m; 1H); 7.36-7.28 (m; 2H); 7.14-7.07 (m; 1H); 6.67 (s; 1H); 6.60 (s; 1H); 4.05-3.97 (m; 4H); 3.95 (s; 2H); 3.84-3.73 (m; 4H); 3.20-3.07 (m; 8H)   |
| <b>24</b> | 1-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-carboxilato de metilo |   |  | H              | 475.2                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.52 (bs; 1H); 7.65-7.58 (m; 1H); 7.54-7.46 (m; 1H); 7.36-7.28 (m; 2H); 7.16-7.08 (m; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.63 (s; 1H); 4.05-3.95 (m; 4H); 3.84-3.74 (m; 6H); 3.69 (s; 3H); 3.08-2.97 (m; 2H); 2.38-2.26 (m; 1H); 2.25-2.13 (m; 2H); 1.98-1.81 (m; 4H)                         |
| <b>25</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina      |   |  | H              | 474.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 7.63-7.49 (m; 2H); 7.41-7.25 (m; 2H); 6.97 (d; J = 3.0 Hz; 1H); 6.67 (s; 1H); 6.58 (s; 1H); 4.08-3.95 (m; 4H); 3.92 (s; 2H); 3.85-3.69 (m; 8H); 3.69-3.57 (m; 4H); 2.36 (bs; 4H)   |
| <b>26</b> | 2-((4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina  |  |  | H              | 472.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 7.60-7.45 (m; 2H); 7.34-7.23 (m; 2H); 6.95 (dd; J = 3.2; 0.8 Hz; 1H); 6.67 (s; 1H); 6.64 (s; 1H); 4.03-3.94 (m; 4H); 3.83 (s; 2H); 3.80-3.71 (m; 4H); 2.98-2.49 (m; 8H); 2.38 (d; J = 6.7 Hz; 2H); 0.98-0.81 (m; 1H); 0.61-0.46 (m; 2H); 0.20-0.05 (m; 2H) |

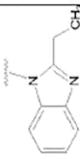
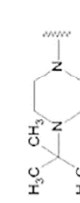
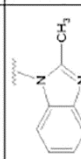
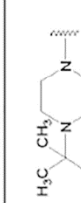
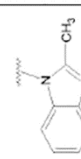
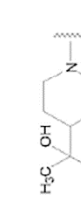
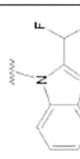
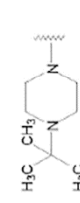
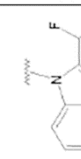
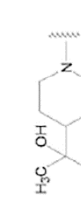
| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|--|---|---|----------------|---------------------------|---|
| <b>27</b> | 2-((4-ciclopentilpiperazin-1-il)-metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                 |    |    | H              | 486.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 7.59-7.45 (m; 2H); 7.34-7.23 (m; 2H); 6.99-6.92 (m; 1H); 6.67 (s; 1H); 6.63 (s; 1H); 4.04-3.94 (m; 4H); 3.85-3.72 (m; 6H); 2.86-2.50 (m; 9H); 1.95-1.82 (m; 2H); 1.80-1.63 (m; 2H); 1.63-1.40 (m; 4H)   |
| <b>28</b> | 2-((4-tert-butilpiperidin-1-il)-metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                  |    |    | H              | 473.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.53 (bs; 1H); 7.61 (dd; J = 7.4; 0.8 Hz; 1H); 7.48 (d; J = 8.1 Hz; 1H); 7.35-7.27 (m; 2H); 7.15-7.08 (m; 1H); 6.63 (s; 1H); 6.63 (s; 1H); 4.06-3.92 (m; 4H); 3.83-3.70 (m; 6H); 3.18-3.08 (m; 2H); 2.12-2.01 (m; 2H); 1.71-1.60 (m; 2H); 1.48-1.29 (m; 2H); 1.07-0.91 (m; 1H); 0.85 (s; 9H) |
| <b>29</b> | 5-(1H-6-azaindol-4-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina |    |    | H              | 476.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.43 (bs; 1H); 8.80-8.78 (m; 1H); 8.72 (s; 1H); 7.51 (d; J = 3.1 Hz; 1H); 7.18 (d; J = 2.6 Hz; 1H); 6.65 (s; 1H); 6.61 (s; 1H); 4.02-3.90 (m; 4H); 3.84-3.72 (m; 6H); 3.20-3.09 (m; 2H); 2.16-2.03 (m; 2H); 1.80-1.70 (m; 2H); 1.53-1.31 (m; 3H); 1.18 (s; 6H)                              |
| <b>30</b> | 5-(1H-6-azaindol-4-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina              |    |    | H              | 475.3                     | (DMSO) δ 9.76 (s; 1H); 8.84 (s; 1H); 8.73 (s; 1H); 7.52 (d; J = 3.0 Hz; 1H); 7.21 (d; J = 3.0 Hz; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.60 (s; 1H); 4.06-3.91 (m; 4H); 3.88-3.74 (m; 6H); 2.69 (bs; 8H); 1.09 (s; 9H)  |
| <b>31</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina   |  |  | H              | 522.2                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 7.59-7.52 (m; 2H); 7.36 (d; J = 3.2 Hz; 1H); 7.33-7.27 (m; 1H); 6.97 (dd; J = 3.2; 0.9 Hz; 1H); 6.70 (s; 1H); 6.60 (s; 1H); 4.06-3.95 (m; 6H); 3.84-3.69 (m; 6H); 3.26-3.15 (m; 2H); 3.13-3.05 (m; 4H); 2.89-2.80 (m; 4H)   |

| Ej. No.   | Nombre químico  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|-----------|---|----------------|----------------|----------------|---------------------------|--|
| <b>32</b> | 5-(1H-7-azaindol-4-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina                          |                |                | H              | 475.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,55 (bs; 1H); 8,47 (d; J = 5.1 Hz; 1H); 7,59 (d; J = 5.1 Hz; 1H); 7,53-7,48 (m; 1H); 7,10-7,02 (m; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,67 (s; 1H); 4,07-3,95 (m; 4H); 3,88-3,76 (m; 6H); 2,80-2,55 (m; 8H); 1,08 (s; 9H)   |
| <b>33</b> | 5-(1H-7-azaindol-4-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina              |                |                | H              | 476.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,54 (bs; 1H); 8,46 (d; J = 5.0 Hz; 1H); 7,59 (d; J = 5.1 Hz; 1H); 7,53-7,46 (m; 1H); 7,09-7,02 (m; 1H); 6,70 (s; 1H); 6,67 (s; 1H); 4,09-3,94 (m; 4H); 3,90-3,70 (m; 6H); 3,22-3,05 (m; 2H); 2,18-2,02 (m; 2H); 1,84-1,67 (m; 2H); 1,56-1,32 (m; 3H); 1,19 (s; 6H)  |
| <b>34</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-((4-oxetan-3-il)piperidin-1-il)metil-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina                             |                |                | H              | 474.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62 (bs; 1H); 7,60 (dd; J = 7,4; 0,8 Hz; 1H); 7,48 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,34-7,27 (m; 2H); 7,13-7,08 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,70-4,59 (m; J = 6,4 Hz; 4H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,84 (s; 2H); 3,80-3,73 (m; 4H); 3,52 (p; J = 6,5 Hz; 1H); 2,81-2,55 (m; 4H); 2,53-2,27 (m; 4H)  |
| <b>35</b> | 5-(1H-5-fluoroindol-4-il)-2-((4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metil-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina                    |                |                | H              | 492.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,54 (bs; 1H); 7,37 (dd; J = 8,7; 3,9 Hz; 1H); 7,33-7,28 (m; 1H); 7,08-6,99 (m; 1H); 6,98-6,93 (m; 1H); 6,63 (s; 1H); 6,57 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 4,72-4,57 (m; 4H); 4,04-3,91 (m; 4H); 3,84 (s; 2H); 3,81-3,70 (m; 4H); 3,52 (p; J = 6,6 Hz; 1H); 2,81-2,55 (m; 4H); 2,52-2,28 (m; 4H)   |
| <b>36</b> | 5-(1H-indol-4-il)-2-(((1S,4S)-2-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil-7-(morfolin-4-il)pirazolol[1,5-a]-pirimidina |                |                | H              | 486.3                     | (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD) δ 7,59-7,51 (m; 2H); 7,35 (d; J = 3,2 Hz; 1H); 7,33-7,25 (m; 1H); 6,98-6,93 (m; J = 3,2; 0,8 Hz; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,65 (s; 1H); 4,81-4,68 (m; 2H); 4,68-4,54 (m; 2H); 4,05-3,98 (m; 6H); 3,97-3,91 (m; 4H); 3,83-3,76 (m; 4H); 3,61-3,56 (m; 1H); 3,35-3,31 (m; 1H); 2,70-2,62 (m; 1H); 1,89-1,80 (m; 1H); 1,79-1,70 (m; 1H) |



| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|--|---|---|----------------|---------------------------|---|
| <b>37</b> | 3-etil-1-(1-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-il)urea                 |    |    | H              | 551.3                     | (DMSO) δ 11.36 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.69-7.62 (m, 1H); 7.58-7.52 (m, 1H); 7.51-7.46 (m, 1H); 7.40-7.32 (m, 2H); 7.27-7.16 (m, 3H); 7.14-7.08 (m, 1H); 6.91-6.83 (m, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.52 (s, 1H); 6.19-6.09 (m, 1H); 3.94-3.74 (m, 8H); 3.69 (s, 2H); 3.58-3.41 (m, 1H); 2.90-2.73 (m, 2H); 2.34-2.12 (m, 2H); 1.91-1.76 (m, 2H); 1.52-1.34 (m, 2H)                              |
| <b>38</b> | 1-fenil-3-(1-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-il)urea                |    |    | H              | 503.3                     | (DMSO) δ 11.35 (bs, 1H); 7.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H); 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.51-7.46 (m, 1H); 7.27-7.18 (m, 1H); 7.13-7.07 (m, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.50 (s, 1H); 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 5.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H); 3.92-3.73 (m, 8H); 3.65 (s, 2H); 2.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H); 2.86-2.71 (m, 2H); 2.20-2.05 (m, 2H); 1.81-1.66 (m, 2H); 1.38-1.19 (m, 3H); 0.96 (t, J = 7.7 Hz, 3H) |
| <b>39</b> | 2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina              |    |    | H              | 492.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) 7.95 (dd, J = 2.2; 11.1, 1H); 7.49-7.56 (m, 1H); 7.31 (dd, J = 2.6; 3.3, 1H); 7.18 (dd, J = 2.2; 8.8, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.57 (s, 1H); 4.03-3.94 (m, 4H); 3.82 (s, 2H); 3.80-3.74 (m, 4H); 2.67 (s, 8H); 1.08 (s, 9H)  |
| <b>40</b> | 2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-3-metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina              |   |    | Me             | 488.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.86 (bs, 1H); 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.34-7.24 (m, 3H); 6.58 (s, 1H); 4.00-3.87 (m, 4H); 3.83 (s, 2H); 3.77-3.61 (m, 4H); 2.80-2.59 (m, 8H); 2.43 (s, 3H); 1.1, 1.0 (s, 9H)  |
| <b>41</b> | 2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-3-metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina |  |  | Me             | 489.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.65 (bs, 1H); 7.65-7.60 (m, 1H); 7.51-7.45 (m, 1H); 7.35-7.30 (m, 1H); 7.30-7.26 (m, 2H); 6.62 (s, 1H); 4.04-3.90 (m, 6H); 3.79-3.71 (m, 4H); 3.29-3.19 (m, 2H); 2.44 (s, 3H); 2.32-2.19 (m, 2H); 1.83-1.70 (m, 2H); 1.61-1.44 (m, 2H); 1.36-1.23 (m, 1H); 1.17 (s, 6H)   |

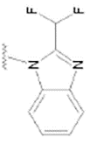
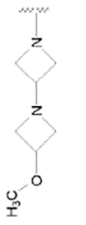
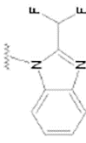
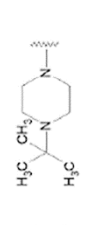
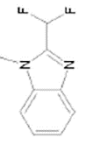
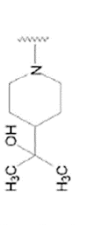
| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---|
| <b>42</b> | 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina         |                |                | H              | 525.2                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.83-7.77 (m; 1H); 7.48-7.42 (m; 1H); 7.34-7.22 (m; 2H); 6.59 (s; 1H); 6.20 (s; 1H); 4.03-3.96 (m; 4H); 3.91-3.81 (m; 6H); 3.34-3.24 (m; 4H); 3.12 (q; J = 7.5 Hz; 2H); 2.79 (s; 3H); 2.76-2.67 (m; 4H); 1.42 (t; J = 7.5 Hz; 3H)  |
| <b>43</b> | 5-(2-etilbenzimidazo-1-il)-2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina          |                |                | H              | 489.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.84-7.72 (m; 1H); 7.49-7.38 (m; 1H); 7.35-7.17 (m; 2H); 6.60 (s; 1H); 6.18 (s; 1H); 4.04-3.94 (m; 4H); 3.91-3.82 (m; 4H); 3.79 (s; 2H); 3.19-3.04 (m; 3H); 2.40 (s; 6H); 2.24-2.09 (m; 2H); 1.96-1.84 (m; 2H); 1.73-1.58 (m; 2H); 1.43 (t; J = 7.5 Hz; 3H); 1.33-1.24 (m; 2H)                         |
| <b>44</b> | 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 544.4                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.82-7.76 (m; 1H); 7.48-7.42 (m; 1H); 7.33-7.22 (m; 2H); 6.60 (s; 1H); 6.19 (s; 1H); 4.02-3.95 (m; 4H); 3.89-3.82 (m; 4H); 3.82-3.78 (m; 2H); 3.17-3.04 (m; 4H); 2.82-2.45 (m; 8H); 2.32 (s; 3H); 2.39-2.29 (m; 1H); 2.21-2.08 (m; 2H); 1.91-1.79 (m; 2H); 1.75-1.54 (m; 2H); 1.42 (t; J = 7.5 Hz; 3H) |
| <b>45</b> | 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina         |                |                | H              | 553.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87-7.76 (m; 1H); 7.50-7.39 (m; 1H); 7.36-7.21 (m; 2H); 6.97-6.80 (m; 4H); 6.64 (s; 1H); 6.19 (s; 1H); 4.05-3.96 (m; 4H); 3.94-3.82 (m; 6H); 3.77 (s; 3H); 3.22-3.08 (m; 6H); 2.86-2.75 (m; 4H); 1.43 (t; J = 7.5 Hz; 3H)   |
| <b>46</b> | 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 504.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.85-7.72 (m; 1H); 7.49-7.39 (m; 1H); 7.36-7.18 (m; 2H); 6.62 (s; 1H); 6.18 (s; 1H); 4.06-3.93 (m; 4H); 3.92-3.83 (m; 4H); 3.80 (s; 2H); 3.21-3.07 (m; 4H); 3.01 (d; J = 7.5 Hz; 2H); 2.18-2.05 (m; 2H); 1.83-1.70 (m; 2H); 1.42 (t; J = 7.5 Hz; 3H); 1.37-1.27 (m; 1H); 1.19 (s; 6H)                  |

| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|-----------|--|--|--|----------------|---------------------------|--|
| <b>47</b> | 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                         |   |   | H              | 503.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.83-7.76 (m; 1H); 7.48-7.41 (m; 1H); 7.35-7.22 (m; 2H); 6.60 (s; 1H); 6.19 (s; 1H); 4.04-3.96 (m; 4H); 3.91-3.81 (m; 6H); 3.13 (q; J = 7.5 Hz; 2H); 2.93-2.66 (m; 8H); 1.43 (t; J = 7.5 Hz; 3H); 1.20 (s; 9H)  |
| <b>48</b> | 5-(2-metilbenzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina                      |   |   | H              | 489.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.79-7.70 (m; 1H); 7.50-7.43 (m; 1H); 7.35-7.21 (m; 2H); 6.60 (s; 1H); 6.17 (s; 1H); 4.02-3.95 (m; 4H); 3.90-3.83 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 2.76 (s; 3H); 2.71-2.59 (m; 8H); 1.08 (s; 9H)  |
| <b>49</b> | 5-(2-metilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina          |   |   | H              | 490.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.79-7.72 (m; 1H); 7.52-7.45 (m; 1H); 7.34-7.20 (m; 2H); 6.61 (s; 1H); 6.18 (s; 1H); 4.04-3.95 (m; 4H); 3.91-3.82 (m; 4H); 3.79 (s; 2H); 3.18-3.09 (m; 2H); 2.77 (s; 3H); 2.16-2.03 (m; 2H); 1.82-1.71 (m; 2H); 1.55-1.37 (m; 2H); 1.37-1.23 (m; 1H); 1.19 (s; 6H)                          |
| <b>50</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina             |   |   | H              | 525.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.96-7.87 (m; 1H); 7.70-7.61 (m; 1H); 7.47-7.37 (m; 2H); 7.31 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.60 (s; 1H); 6.31 (s; 1H); 4.03-3.95 (m; 4H); 3.94-3.87 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 2.83-2.56 (m; 8H); 1.09 (s; 9H)   |
| <b>51</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina |  |  | H              | 526.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.92 (dd; J = 5.2; 4.1 Hz; 1H); 7.70-7.62 (m; 1H); 7.47-7.38 (m; 2H); 7.31 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.62 (s; 1H); 6.32 (s; 1H); 4.03-3.95 (m; 4H); 3.94-3.87 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 3.23-3.08 (m; 2H); 2.21-2.08 (m; 2H); 1.83-1.70 (m; 2H); 1.56-1.39 (m; 2H); 1.38-1.2 (m; 1H); 1.19 (s; 6H) |

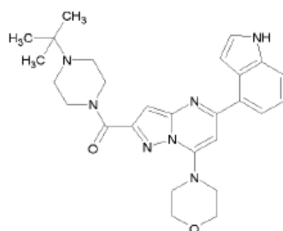
| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|--|
| <b>52</b> | 5-(2-iso-propilbenzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina             |                |                | H              | 517.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.84-7.79 (m; 1H); 7.43-7.36 (m; 1H); 7.33-7.20 (m; 2H); 6.60 (s; 1H); 6.16 (s; 1H); 4.02-3.96 (m; 4H); 3.89-3.84 (m; 4H); 3.83 (s; 2H); 3.66-3.55 (m; 1H); 2.69 (bs; 8H); 1.42 (d; J = 6.9 Hz; 6H); 1.10 (s; 9H)   |
| <b>53</b> | 5-(2-iso-propilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina  |                |                | H              | 518.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.84-7.77 (m; 1H); 7.42-7.35 (m; 1H); 7.33-7.20 (m; 2H); 6.64 (s; 1H); 6.18 (s; 1H); 4.03-3.93 (m; 4H); 3.91-3.80 (m; 6H); 3.61 (hept; J = 6.8 Hz; 1H); 3.24-3.12 (m; 2H); 2.23-2.09 (m; 2H); 1.83-1.74 (m; 2H); 1.56-1.46 (m; 2H); 1.42 (d; J = 6.8 Hz; 6H); 1.29-1.23 (m; 1H); 1.19 (s; 6H)   |
| <b>54</b> | 5-(2-ciclopropilbenzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina            |                |                | H              | 515.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.73-7.67 (m; 1H); 7.56-7.49 (m; 1H); 7.34-7.19 (m; 2H); 6.62 (s; 1H); 6.29 (s; 1H); 4.03-3.94 (m; 4H); 3.89-3.79 (m; 6H); 2.71 (bs; 8H); 2.41-2.30 (m; 1H); 1.42-1.32 (m; 2H); 1.20-1.03 (m; 11H)  |
| <b>55</b> | 5-(2-ciclopropilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 516.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.73-7.67 (m; 1H); 7.56-7.49 (m; 1H); 7.31-7.22 (m; 2H); 6.65 (s; 1H); 6.30 (s; 1H); 4.02-3.97 (m; 4H); 3.89-3.79 (m; 6H); 3.21-3.11 (m; 2H); 2.43-2.31 (m; 1H); 2.19-2.09 (m; 2H); 1.81-1.75 (m; 2H); 1.56-1.44 (m; 2H); 1.40-1.35 (m; 2H); 1.29-1.23 (m; 1H); 1.19 (s; 6H); 1.14-1.07 (m; 2H) |
| <b>56</b> | 5-(2-etilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina           |                |                | H              | 504.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.55 (dd; J = 4.8; 1.5 Hz; 1H); 7.77 (dd; J = 8.1; 1.5 Hz; 1H); 7.20 (dd; J = 8.1; 4.8 Hz; 1H); 6.61 (s; 1H); 6.09 (s; 1H); 4.02-3.98 (m; 4H); 3.91-3.86 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 3.15 (q; J = 7.5 Hz; 2H); 2.66 (bs; 8H); 1.47 (t; J = 7.5 Hz; 3H); 1.08 (s; 9H)                                 |

| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|---|
| <b>57</b> | 5-(2-etilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina                      |                |                | H              | 504.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.10 (d; J = 1.0 Hz; 1H); 8.44 (d; J = 5.6 Hz; 1H); 7.38 (dd; J = 5.6; 1.0 Hz; 1H); 6.61 (s; 1H); 6.10 (s; 1H); 4.02-3.97 (m; 4H); 3.93-3.87 (m; 4H); 3.82 (s; 2H); 3.13 (q; J = 7.5 Hz; 2H); 2.66 (bs; 8H); 1.45 (t; J = 7.5 Hz; 3H); 1.08 (s; 9H)  |
| <b>58</b> | 5-(2-etil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina                      |                |                | H              | 533.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.35-7.31 (m; 1H); 7.29 (d; J = 2.5 Hz; 1H); 6.89 (dd; J = 8.8; 2.5 Hz; 1H); 6.59 (s; 1H); 6.15 (s; 1H); 4.03-3.95 (m; 4H); 3.89-3.82 (m; 7H); 3.81 (s; 2H); 3.10 (q; J = 7.5 Hz; 2H); 2.66 (bs; 8H); 1.42 (t; J = 7.5 Hz; 3H); 1.08 (s; 9H)   |
| <b>59</b> | 5-(2-etil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina           |                |                | H              | 534.3                     | (DMSO) δ 7.50 (d; J = 8.8 Hz; 1H); 7.22 (d; J = 2.5 Hz; 1H); 6.86 (dd; J = 8.8; 2.5 Hz; 1H); 6.51 (s; 1H); 6.49 (s; 1H); 4.05 (s; 1H); 3.92-3.80 (m; 8H); 3.80 (s; 3H); 3.63 (s; 2H); 3.08-2.90 (m; 4H); 2.01-1.86 (m; 2H); 1.71-1.57 (m; 2H); 1.34-1.12 (m; 6H); 1.02 (s; 6H)  |
| <b>60</b> | 5-(2-difluorometil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina             |                |                | H              | 555.3                     | (DMSO) δ 7.58-7.53 (m; 1H); 7.35 (d; J = 2.1 Hz; 1H); 7.27 (t; J = 54 Hz; 1H); 7.07 (dd; J = 11.1; 2.1 Hz; 1H); 6.59 (s; 1H); 6.29 (s; 1H); 4.02-3.96 (m; 4H); 3.93-3.86 (m; 7H); 3.80 (s; 2H); 2.65 (bs; 8H); 1.08 (s; 9H)   |
| <b>61</b> | 5-(2-difluorometil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 556.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.56 (d; J = 9.0 Hz; 1H); 7.35 (d; J = 2.4 Hz; 1H); 7.28 (t; J = 60 Hz; 1H); 7.07 (dd; J = 9.0; 2.4 Hz; 1H); 6.60 (s; 1H); 6.30 (s; 1H); 4.03-3.95 (m; 4H); 3.93-3.86 (m; 7H); 3.78 (s; 2H); 3.18-3.03 (m; 2H); 2.17-2.01 (m; 2H); 1.90-1.68 (m; 3H); 1.55-1.36 (m; 2H); 1.36-1.22 (m; 2H); 1.19 (s; 6H) |

| Ej. No.   | Nombre químico   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)   |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|---------------------------|--|
| <b>62</b> | 5-(2-(difluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina               |                |                | H              | 526.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.26 (s; 1H); 8.60 (d; J = 5.8 Hz; 1H); 7.62 (d; J = 5.8 Hz; 1H); 7.30 (t; J = 5.4 Hz; 1H); 6.62 (s; 1H); 6.27 (s; 1H); 4.03-3.97 (m; 4H); 3.97-3.90 (m; 4H); 3.81 (s; 2H); 2.66 (bs; 8H); 1.08 (s; 9H)   |
| <b>63</b> | 5-(2-(metoximetil)benzimidazol-1-il)-2-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                          |                |                | H              | 519.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.87-7.81 (m; 1H); 7.76-7.70 (m; 1H); 7.38-7.32 (m; 2H); 6.59 (s; 1H); 6.53 (s; 1H); 4.88 (s; 2H); 4.01-3.95 (m; 4H); 3.91-3.85 (m; 4H); 3.81 (s; 2H); 3.46 (s; 3H); 2.66 (bs; 8H); 1.08 (s; 9H)  |
| <b>64</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina                    |                |                | H              | 525.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95-7.88 (m; 1H); 7.70-7.63 (m; 1H); 7.47-7.38 (m; 2H); 7.30 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.65 (s; 1H); 6.36 (s; 1H); 4.17-4.07 (m; 2H); 4.03-3.96 (m; 4H); 3.96-3.84 (m; 6H); 3.78-3.68 (m; 4H); 3.44-3.32 (m; 2H); 3.31-3.18 (m; 1H); 2.41-2.31 (m; 4H)                           |
| <b>65</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina |                |                | H              | 553.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.97-7.89 (m; 1H); 7.73-7.65 (m; 1H); 7.48-7.38 (m; 2H); 7.29 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.64 (s; 1H); 6.35 (s; 1H); 4.17-4.08 (m; 2H); 4.06-3.99 (m; 2H); 3.97-3.84 (m; 6H); 3.79-3.68 (m; 4H); 3.46-3.34 (m; 2H); 3.32-3.19 (m; 1H); 2.44-2.35 (m; 4H); 1.16 (d; J = 7.0 Hz; 6H) |
| <b>66</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina       |                |                | H              | 559.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.96-7.88 (m; 1H); 7.69-7.62 (m; 1H); 7.46-7.38 (m; 2H); 7.30 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.55 (s; 1H); 6.32 (s; 1H); 4.02-3.95 (m; 4H); 3.94-3.87 (m; 6H); 3.69-3.60 (m; 2H); 3.14-3.03 (m; 3H); 2.49-2.37 (m; 4H); 2.09-1.92 (m; 4H)  |

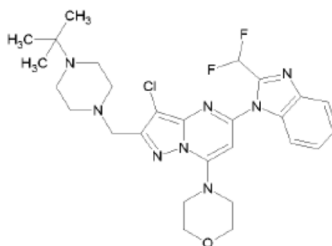
| Ej. No.   | Nombre químico  | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | MS-ESI [M+H] <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H RMN (300 MHz)  |
|-----------|---|---|---|----------------|---------------------------|---|
| <b>67</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-(3-metoxiazetidín-1-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolín-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina          |  |  | H              | 525.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.97-7.88 (m; 1H); 7.69-7.62 (m; 1H); 7.47-7.39 (m; 2H); 7.31 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.55 (s; 1H); 6.31 (s; 1H); 4.11-4.02 (m; 1H); 4.02-3.95 (m; 4H); 3.94-3.87 (m; 4H); 3.85 (s; 2H); 3.63-3.56 (m; 2H); 3.52-3.44 (m; 2H); 3.44-3.34 (m; 1H); 3.27 (s; 3H); 3.16-3.09 (m; 2H); 3.03-2.95 (m; 2H) |
| <b>68</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-metil-2-((4-tert-butilpiperidín-1-il)metil)-7-(morfolín-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina              |  |  | Me             | 539.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.96-7.90 (m; 1H); 7.70-7.64 (m; 1H); 7.47-7.38 (m; 2H); 7.34 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.24 (s; 1H); 4.02-3.95 (m; 4H); 3.93-3.85 (m; 4H); 3.81 (s; 2H); 2.73-2.56 (m; 8H); 2.33 (s; 3H); 1.07 (s; 9H)  |
| <b>69</b> | 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-metil-2-((4-(2-hidroxi-propan-2-il)piperidín-1-il)metil)-7-(morfolín-4-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina |  |  | Me             | 540.3                     | (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.98-7.88 (m; 1H); 7.72-7.63 (m; 1H); 7.49-7.37 (m; 2H); 7.35 (t; J = 54.0 Hz; 1H); 6.25 (s; 1H); 4.03-3.94 (m; 4H); 3.94-3.85 (m; 4H); 3.77 (s; 2H); 3.14-3.04 (m; 2H); 2.33 (s; 3H); 2.17-2.04 (m; 2H); 1.81-1.69 (m; 2H); 1.50-1.34 (m; 2H); 1.33-1.26 (m; 1H); 1.18 (s; 6H)                    |

Ejemplo 70. 2-(4-terc-butilpiperazin-1-ilcarbonil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



5 A la solución de 0,545 g (1,50 mmol) del intermedio **II-10** disuelto en 15 ml de DMF anhidra, se añadieron 0,47 g (3,3 mmol) de 1-terc-butilpiperazina, 0,446 g (3,3 mmol) de HOBt, 0,633 g (3,3 mmol) de EDCl, y 0,63 ml (0,455 g, 4,5 mmol) de TEA. La mezcla entera se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. A la mezcla se añadieron 50 ml de agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 3x con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del agente de secado y la evaporación del solvente, la mezcla  
10 de reacción se separó por cromatografía en columna (gel de sílice modificada con propilamina) usando el sistema heptano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100 como eluyente. Después de la separación se obtuvieron 0,263 g (36%) del compuesto **70**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (bs; 1H); 7,60 (dd; J = 7,4; 0,8 Hz; 1H); 7,48 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,33-7,25 (m; 2H); 7,12-7,04 (m; 1H); 6,93 (s; 1H); 6,72 (s; 1H); 4,01-3,93 (m; 4H); 3,93-3,84 (m; 4H); 3,80-3,71 (m; 4H); 2,78-2,55 (m; 4H); 1,13 (s; 9H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 488,28; determinada 488,3.

15 Ejemplo 71. 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-cloro-2-((4-terc-butil-piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



20 Al matraz se añadieron 50 mg (0,095 mmol) del compuesto del ejemplo **50** y se disolvieron en 1,0 ml de DCM, después se añadieron 17,8 mg (0,134 mmol) de NCS (N-clorosuccinimida). La mezcla entera se agitó a 30°C durante 24 h y después se añadieron 3 ml de piro-sulfito de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración del agente de secado y la evaporación del solvente con el evaporador, la mezcla de reacción se separó en una placa cromatográfica usando como eluyente el sistema CHCl<sub>3</sub>/MeOH 90/10. Después de la separación, se obtuvieron 50 mg (94%) del compuesto **71**. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97-7,89 (m; 1H); 7,74-7,66 (m; 1H); 7,49-7,39 (m; 2H); 7,37 (t; J = 54Hz; 1H); 6,36 (s; 1H); 4,00-3,91 (m; 10H); 2,78-2,57 (m; 8H); 1,07 (s; 9H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 559,25; determinada 559,3.

30 Ejemplo 72. 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-bromo-2-((4-terc-butil-piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

35 Obtenido de forma análoga al compuesto del ejemplo **71**, sustituyendo N-clorosuccinimida con NCB (N-bromosuccinimida). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97-7,89 (m; 1H); 7,74-7,66 (m; 1H); 7,49-7,39 (m; 2H); 7,38 (t; J = 54Hz; 1H); 6,40 (s; 1H); 4,01-3,92 (m; 10H); 2,77-2,56 (m; 8H); 1,07 (s; 9H). MS-ESI: (m/z) calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 602,20; determinada 602,2.

#### 40 Actividad biológica de los compuestos de la invención

##### Ensayo de inhibición de PI3K quinasas in vitro

Los efectos de los compuestos de la invención se analizaron in vitro usando el ensayo de inhibición de PI3K quinasas descrito a continuación.

45 Los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO al 100%, y las soluciones así obtenidas se diluyeron en serie en tampón de reacción 1x. La quinasa recombinante se diluyó en una mezcla de reacción que comprendía tampón de reacción 5x, sustrato (solución de 4,5-bifosfato fosfatidilinositol (PIP2) diacetato de sodio 1 mM en tampón Tris 40 mM), y agua. A los pocillos en una placa de 96 pocillos, se añadieron 5 µl de soluciones de compuestos y 15 µl de la solución de quinasa en la mezcla de reacción. Para iniciar la interacción de los compuestos químicos ensayados con  
50



la enzima, la placa se incubó durante 10 minutos a una temperatura adecuada en un termostato de placas con agitación orbital a 600 rpm. Los pocillos de control negativo contenían todos los reactivos anteriores excepto el compuesto ensayado y la quinasa, y los pocillos de control positivo contenían todos los reactivos anteriores excepto los compuestos ensayados. La reacción enzimática se inició añadiendo 5 µl de solución de ATP 150 µM, posteriormente la placa se incubó durante 1 hora a 25°C o 30°C (dependiendo de la isoforma de PI3K ensayada) en el termostato de placas con agitación orbital de los contenidos de la placa a 600 rpm. Las condiciones de reacción se presentan a continuación en la tabla 12.

Tabla 12

| KINASA                    | Concentración de quinasa [ng por reacción] | Temperatura y tiempo de reacción | Sustrato PIP2 [concentración final µM] | Tampón de reacción  |
|---------------------------|--|----------------------------------|--|---|
| PI3Kα (Carna Biosciences) | 7,5 ng                                     | 25°C, 1 h                        | 30 µM                                  | HEPES 50 mM pH 7,5<br>NaCl 50 mM<br>MgCl <sub>2</sub> 3 mM<br>BSA 0,025 mg/ml |
| PI3Kδ (Merck Millipore)   | 10 ng                                      | 25°C, 1 h                        | 30 µM                                  | HEPES 50 mM pH 7,5<br>NaCl 50 mM<br>MgCl <sub>2</sub> 3 mM<br>BSA 0,025 mg/ml |
| PI3Kβ (Merck Millipore)   | 15 ng                                      | 30°C, 1 h                        | 50 µM                                  | HEPES 50 mM pH 7,5<br>NaCl 50 mM<br>MgCl <sub>2</sub> 3 mM<br>BSA 0,025 mg/ml |
| PI3Kγ (Merck Millipore)   | 30 ng                                      | 30°C, 1 h                        | 50 µM                                  | Tris 40 mM pH 7,5<br>MgCl <sub>2</sub> 20 mM<br>BSA 0,1 mg/ml<br>DTT 1mM      |

La detección de ADP formado en la reacción enzimática se realizó después usando ADP-Glo Kinase Assay (Promega). A los pocillos de una placa de 96 pocillos se añadieron 25 µl de reactivo ADP-Glo, y la placa se incubó durante 40 minutos a 25°C en un termostato de placas con agitación orbital a 600 rpm. Después a los pocillos de la placa de 96 pocillos se añadieron 50 µl de reactivo de detección de quinasa y la placa se incubó durante 40 minutos a 25°C en un termostato de placas con agitación orbital a 600 rpm. Después del tiempo de incubación, se midió la intensidad de luminiscencia en un pocillo mediante un luminómetro Victor Light (Perkin Elmer).

Se determinaron los valores de  $CI_{50}$  en la base de las medidas de intensidad de luminiscencia en pocillos que contenían los compuestos de prueba a diferentes concentraciones y en pocillos control. Estos valores se calcularon con el software Graph Pad 5.03 por ajuste de la curva usando regresión no lineal. Cada compuesto se ensayó al menos en cuadruplicados (4 pocillos) en dos placas de 96 pocillos usando al menos 4 pocillos de cada uno de los controles.

Los resultados promediados de actividad de inhibición con respecto a isoformas específicas de PI3K quinastas para compuestos seleccionados de la invención se presentan como  $CI_{50}$  en la tabla 13 a continuación. En la tabla 13, los símbolos A, B y C tienen los siguientes significados:

A:  $CI_{50} < 100$  nM; B:  $100$  nM  $\leq CI_{50} < 1000$  nM; C:  $CI_{50} \geq 1000$  nM  
n.d. – no determinado

Tabla 13

| Ej. No.   | PI3K $\alpha$ | PI3K $\beta$ | PI3K $\gamma$ | PI3K $\delta$ |
|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| <b>1</b>  | C             | C            | B             | A             |
| <b>2</b>  | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>3</b>  | C             | n.d.         | n.d.          | A             |
| <b>4</b>  | C             | C            | C             | A             |
| <b>5</b>  | C             | C            | C             | A             |
| <b>6</b>  | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>7</b>  | C             | C            | C             | A             |
| <b>8</b>  | C             | C            | C             | A             |
| <b>9</b>  | C             | C            | C             | A             |
| <b>10</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>11</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>12</b> | C             | n.d.         | n.d.          | A             |
| <b>13</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>14</b> | C             | n.d.         | n.d.          | A             |
| <b>15</b> | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>16</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>17</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>18</b> | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>19</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>20</b> | C             | C            | n.d.          | A             |
| <b>21</b> | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>22</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>23</b> | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>24</b> | C             | n.d.         | n.d.          | B             |
| <b>25</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>26</b> | C             | n.d.         | n.d.          | A             |
| <b>27</b> | C             | n.d.         | n.d.          | A             |
| <b>28</b> | C             | C            | C             | A             |
| <b>29</b> | C             | C            | n.d.          | A             |
| <b>30</b> | C             | C            | C             | A             |

|    |      |      |      |   |
|----|------|------|------|---|
| 31 | C    | C    | C    | A |
| 32 | C    | C    | n.d. | A |
| 33 | C    | C    | C    | A |
| 34 | C    | n.d. | n.d. | A |
| 35 | C    | C    | C    | A |
| 36 | C    | n.d. | n.d. | A |
| 37 | n.d. | n.d. | n.d. | B |
| 38 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 42 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 43 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 47 | C    | n.d. | n.d. | A |
| 48 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 49 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 50 | B    | C    | C    | A |
| 51 | C    | C    | C    | A |
| 52 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 53 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 54 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 55 | C    | n.d. | n.d. | B |
| 62 | C    | C    | C    | B |
| 64 | B    | C    | C    | A |
| 65 | n.d. | n.d. | n.d. | A |
| 66 | B    | C    | C    | A |
| 67 | n.d. | n.d. | n.d. | A |
| 68 | B    | C    | C    | A |
| 69 | B    | C    | C    | A |
| 70 | C    | C    | C    | A |
| 71 | B    | C    | C    | A |

#### Ensayo del nivel de fosforilación de la proteína AKT por inmunotransferencia

- 5 El nivel de fosforilación de la proteína AKT en una célula depende de la actividad de la ruta de PI3K – la inhibición de PI3K quinazas con un inhibidor (compuesto ensayado) produce la disminución de la fosforilación de AKT que se puede ver en un método de inmunotransferencia como la desaparición de un carril teñido con anticuerpos anti-pAKT. La inhibición de las quinazas no influye el nivel de proteína total; la tinción con anticuerpos anti-pAKT es un control en el experimento. El control para cada tinción es la medida del nivel de gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), la proteína presente en células en una cantidad constante.

10 Como un modelo de célula para ensayar el nivel de fosforilación de AKT por PI3K $\delta$ , se usó la línea celular RAJI (origen: linfoma de Burkitt, suministrador: ATCC) estimulada con anticuerpo IgM. Este anticuerpo, al unirse con el receptor BRC presente en una superficie de estas células, produce la activación de PI3K $\delta$  y a su vez aumento de la fosforilación de AKT (Winkler et al. 2013, Chemistry and Biology).

15 Como un modelo de célula para ensayar el nivel de fosforilación de AKT por PI3K $\gamma$ , se usó la línea celular RAW264.7 (origen: línea de linfocitos murinos transformada por Ab-MLB, suministrador: ATCC), estimulada con el componente C5a del sistema del complemento. Esta proteína, al unirse con el receptor C5aR, produce la activación de PI3K $\gamma$ , esto a su vez produce el aumento del nivel de fosforilación de AKT (Winkler et al. 2013, Chemistry and Biology).

20 Las células se sembraron en placas de 6 pocillos a una densidad de  $1-1,5 \times 10^6$ /ml en un cultivo sin inhibidor. Directamente después de sembrar las células se trataron con los compuestos ensayados durante 1 hora, y después las células se estimularon (Raji: anti-IgM, 5 mg/ml, 15 min antes del final de la incubación; RAW: C5a, 5 ng/ml, 5 min antes del final de la incubación). Después las células se lisaron con tampón RIPA (Sigma-Aldrich) que contenía inhibidores de proteasas (Halt Protease Inhibitor Cocktail, Thermo) y fosfatasa (PhosSTOP, Roche) y la concentración de proteínas se determinó usando el método BCA (Pierce) según las recomendaciones del fabricante. Los lisados obtenidos se sometieron a electroforesis por SDS-PAGE durante 2 horas a 100 V en un aparato Mini Protean III

(BioRad). Después de la electroforesis, las proteínas separadas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa por la técnica de electrotransferencia durante 1 hora a 100 V en un aparato Mini Protean III. El análisis por inmunotransferencia de proteínas seleccionadas se realizó según las recomendaciones del fabricante de los anticuerpos.

5 Los anticuerpos primarios usados fueron anti-pAKT y anti-AKT (Cell Signaling Technology) y anti-GAPDH (Millipore). Para la detección de los anticuerpos primarios, se usaron anticuerpos secundarios acoplados a peroxidasa de rábano (Sigma-Aldrich). Las proteínas unidas a la membrana se visualizaron con el reactivo LumiLight (Roche), y después se revelaron en películas Light Film BioMax (Kodak).

10 Los resultados de la determinación del nivel de AKT fosforilada (pAKT) y AKT total en las células tratadas durante 1 hora con los compuestos seleccionados de la invención se presentan en un dibujo, en las figuras 1 a 3 para PI3K $\delta$ , y para PI3K $\gamma$  en la figura 4. La figura 3 muestra la disminución dependiente de la dosis de la actividad PI3K delta como una intensidad decreciente de un carril para la proteína fosfo-AKT (línea RAJI). Los experimentos realizados en la línea RAW, en donde la proteína AKT es fosforilada por la quinasa PI3K gamma, no muestran disminución de la cantidad de AKT fosforilada lo que confirma la acción selectiva de los compuestos sobre la quinasa PI3K delta.

### Ensayo farmacocinético in vivo

20 Para ensayar la biodisponibilidad de los compuestos de la invención, sus propiedades farmacocinéticas se estudiaron in vivo en ratas según la metodología descrita a continuación.

25 Se realizaron ensayos en ratas Wistar de aproximadamente 12 semanas de edad, peso 250-300 g. A las ratas se les dieron por vía oral compuestos ensayados a 30 mg/kg m.c. Se recogieron muestras de sangre de los animales para análisis en 6 puntos temporales – 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h, y 12 h desde la administración del compuesto. La sangre se recogió en tubos con K2EDTA y se centrifugó durante 15 min, 2000xg, a temperatura ambiente para separar el suero. Las muestras de suero recogidas se mantuvieron a -20°C antes del análisis. Cada uno de los compuestos se ensayó en un grupo de 5 animales.

30 Las concentraciones en suero de los compuestos ensayados se determinaron por espectrofotometría. Para cada uno de los compuestos ensayados, se determinaron el tiempo para alcanzar la concentración máxima en suero (Tmax), la concentración máxima (Cmax) y el área bajo la curva (AUC). Los parámetros farmacocinéticos para cuatro compuestos representativos de la presente invención se presentan en la tabla 14:

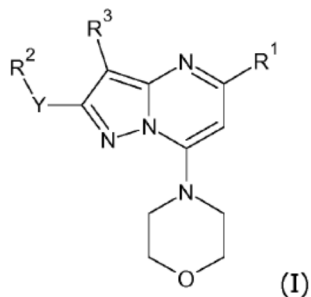
35 Tabla 14

| Ejemplo No.  | 4    | 8    | 11   | 50   |
|--------------|------|------|------|------|
| Tmax [h]     | 2    | 2    | 2    | 2    |
| Cmax [ng/ml] | 600  | 200  | 300  | 900  |
| AUC [mg*h/l] | 3,58 | 1,29 | 1,25 | 5,03 |

40 Los compuestos ensayados están biodisponibles y alcanzan el Tmax y la Cmax típicos para medicamentos en esta clase.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



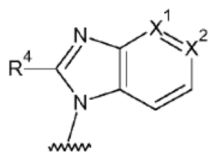
5

en donde:

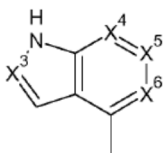
Y representa -CH<sub>2</sub>- o >C=O;

10

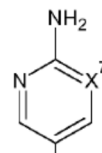
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en A1, A2 y A3:



A1



A2

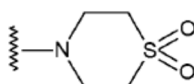


A3

15

R<sup>2</sup> representa:

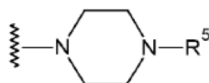
- la fracción dioxotiomorfolino B1;



B1

20

- la fracción piperazinilo B2



B2

25

en donde dos átomos de carbono del anillo de piperazina pueden estar opcionalmente unidos con un puente de metileno -CH<sub>2</sub>- para formar la fracción 2,5-diazabíclico, y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)-alquilo de C1-C3; -C(O)-cicloalquilo de C3-C5; fenilo sustituido con -O-alquilo de C1-C3; y CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

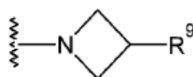
30

en donde R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente átomo de hidrógeno, CH<sub>3</sub>, ciclopropilo o CONH<sub>2</sub>, siempre que solo uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueda representar ciclopropilo o CONH<sub>2</sub>;

o uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representa átomo de hidrógeno y los dos restantes de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se unen para formar - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, o un grupo -(CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>)-

35

- fracción azetidilo B3



B3

en donde R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, 4,4-difluoropiperidinilo, y 3-metoxiazetidín-1-ilo; o

5

- la fracción piperidinilo B4



B4

10 en donde R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-C4; alquilo de C1-C4 sustituido con OH; -COO(alquilo de C1-C3); -N(alquilo de C1-C3)<sub>2</sub>; -NHCONH-alquilo de C1-C3; -NHCONH-fenilo de C1-C3; piperazinilo; y piperazinilo sustituido en la posición 4 con alquilo de C1-C3;

15

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y alquilo de C1-C4;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-C4, cicloalquilo de C3-C4, alquilo de C1-C4 sustituido con alcoxi de C1-C4, y CHF<sub>2</sub>;

20

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> tienen los siguientes significados:

- (i) X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa CH o N;
- (ii) X<sup>1</sup> representa N y X<sup>2</sup> representa CH, o
- (iii) X<sup>1</sup> representa CH y X<sup>2</sup> representa C-O-CH<sub>3</sub>;

25

X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> tienen los siguientes significados:

30

- (i) X<sup>3</sup> representa N, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH;
- (ii) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa N, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH;
- (iii) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa N y X<sup>6</sup> representa CH;
- (iv) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CH y X<sup>6</sup> representa CH o CF; o
- (v) X<sup>3</sup> representa CH, X<sup>4</sup> representa CH, X<sup>5</sup> representa CF y X<sup>6</sup> representa CH;

X<sup>7</sup> representa CH o N;

35

la línea ondulada indica el punto de unión;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

40

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Y representa -CH<sub>2</sub>-.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Y representa >C=O.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> representa H.

45

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> representa alquilo de C1-C4.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> representa halógeno.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>1</sup> representa A1 o A2.

50

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>1</sup> representa A3.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>2</sup> representa B1.

55

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>2</sup> representa B2.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>2</sup> representa B3.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>2</sup> representa B4.

13. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

- 5  
2-((4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
10 2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
15 2-(4-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)piperazin-1-il)-2-metilpropionamida;  
2-(4-((5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-  
metilpropionamida;  
2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indazol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
20 2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
a]pirimidina;  
2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indazol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-aminopiridin-5-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
25 5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-aminopiridin-5-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-aminopiridin-5-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
30 2-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((1,1-dioxotiomorfolin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
1-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)piperidin-4-carboxilato de metilo;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
35 2-((4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-terc-butilpiperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-6-azaindol-4-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-6-azaindol-4-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
40 5-(1H-7-azaindol-4-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-7-azaindol-4-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-((4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-5-fluoroindol-4-il)-2-((4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(1H-indol-4-il)-2-(((1S,4S)-2-(oxetan-3-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
a]pirimidina;  
45 3-etil-1-(1-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-metil)piperidin-4-il)urea;  
1-fenil-3-(1-((5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-il)urea;  
2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-3-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-5-(1H-indol-4-il)-3-metil-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
50 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
a]pirimidina;  
5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
55 5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
a]pirimidina;  
5-(2-etilbenzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-metilbenzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
5-(2-metilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
60 a]pirimidina;  
5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
a]pirimidina;  
5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-  
a]pirimidina;  
65 5-(2-iso-propilbenzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;

- 5-(2-iso-propilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-ciclopropilbenzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-ciclopropilbenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-etilimidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-etil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-etil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-difluorometil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-difluorometil-5-metoxibenzimidazol-1-il)-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(metoximetil)-benzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-(morfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((3-(3-metoxiazetidín-1-il)azetidín-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-metil-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-metil-2-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)-piperidin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 2-(4-terc-butilpiperazin-1-ilcarbonil)-5-(1H-indol-4-il)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina;  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-cloro-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina; y  
 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-3-bromo-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina.
14. El compuesto según la reivindicación 1 que es 5-(2-(difluorometil)benzimidazol-1-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina.
15. El compuesto según la reivindicación 1 que es 5-(1H-6-azaindol-4-il)-2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)metil)-7-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina.
16. El compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como un medicamento.
17. El compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un método de tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario, enfermedades inflamatorias y cáncer.
18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.



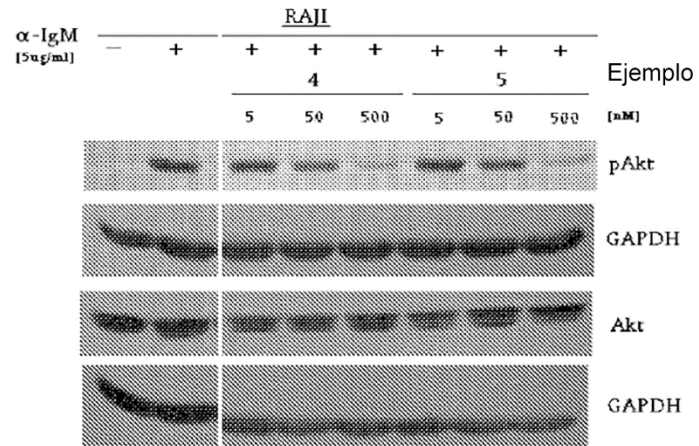


Fig. 1

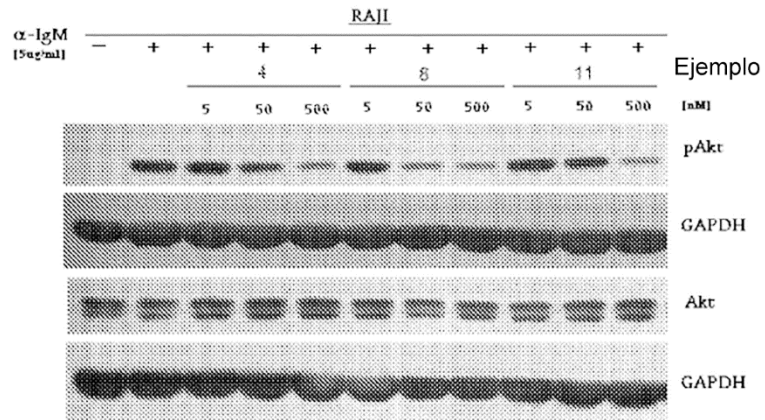


Fig. 2

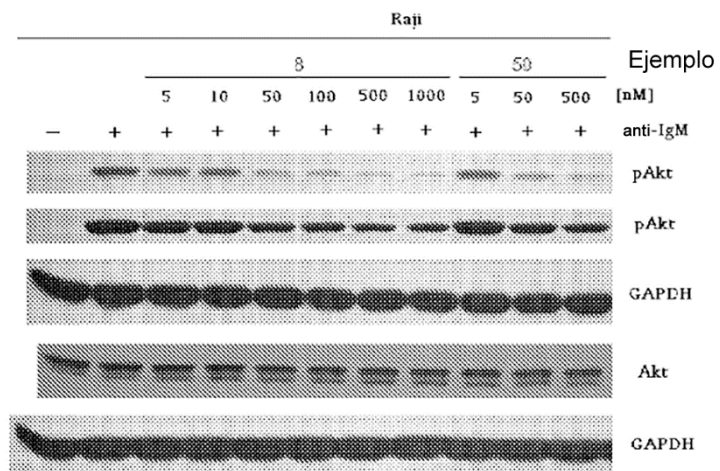


Fig. 3

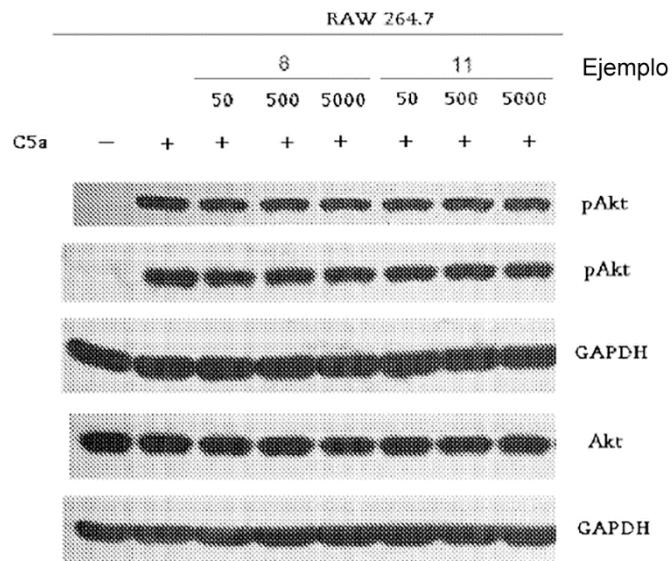


Fig. 4