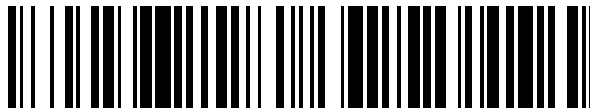


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 654**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 471/22 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2010 E 17199899 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3299372**

54 Título: **Compuestos intermedios para la preparación de compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de quinasas Trk**

30 Prioridad:

09.07.2009 US 224196 P

20.05.2010 US 346767 P

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

22.07.2020

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA INC. (100.0%)

**3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 774 654 T3

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

DESCRIPCION

Compuestos intermedios para la preparación de compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos como inhibidores de quinasas Trk

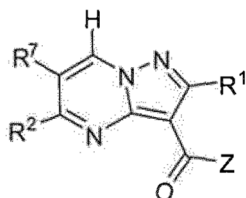
5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, los cuales pueden usarse como compuestos intermedios en procedimientos de obtención de ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina sustituidos los cuales muestran inhibición de la familia Trk de proteínas tirosino quinasas, y los cuales son útiles en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas.

10 Los compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina son conocidos. Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 2004/089415 divulga ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida que tienen un grupo fenilo, tienilo o furilo en la posición 5 de los cuales se dice que son inhibidores 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 útiles en terapias de combinación.

La Publicación de Solicitud de Patente Europea No. EP 1948633A2 describe compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida 5-fenil-7-hidroxi-sustituidos como moduladores de la caseína quinasa II para tratamiento del cáncer.

15 La WO 2004/088707 divulga compuestos de pirazolopirimidina los cuales son inhibidores de la actividad quinasa, y su uso en el tratamiento del cáncer, psoriasis y restenosis.

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



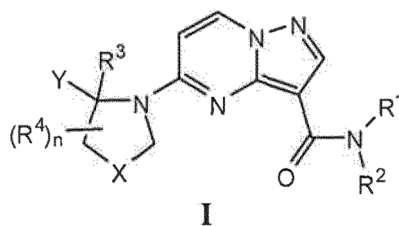
que se dice son inhibidores de quinasas Jak.

20 La EP 2451812, a partir de la cual está dividida la presente solicitud, divulga ciertos compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que llevan un grupo heterocíclico aril-sustituido o heteroaril-sustituido en la posición 5 y un grupo que tiene la fórmula C(=O)NR¹R² en la posición 3, en la que R¹ y R² son tal como se definen en la presente invención. Los compuestos divulgados en la presente invención son inhibidores de quinasas Trk, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB y/o TrkC, y son útiles para el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como cáncer y dolor, incluyendo el dolor crónico y agudo. Ciertos compuestos divulgados en la presente invención los cuales son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía, y fractura ósea. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y ciertas enfermedades infecciosas.

30 Además, los compuestos divulgados en la EP 2451812 han mostrado ser que son selectivos para la familia Trk de quinasas sobre quinasas estrechamente relacionadas. En particular, los compuestos divulgados en la presente invención son más selectivos para la inhibición de la actividad quinasa TrkA sobre la inhibición de la actividad de uno o más miembros de la familia Jak de quinasas (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2). La inhibición de la familia Jak de quinasas ha sido postulada o demostrada que da por resultado diversos efectos secundarios no deseados que incluyen el empobrecimiento de células CD8 T y NK (lo cual puede dar como resultado la pérdida de vigilancia del tumor e incremento de infecciones), colesterol elevado, neutropenia, trombocitopenia, disminución de reticulocitos (resultado de la anemia) y supresión de médula ósea (Igaz P. y otros, *Inflamm. Res.*, vol. 50, págs. 435-441, (2001); O'Shea J.J., *Immunity*, vol. 7, págs. 1-11, (1997); Ihle J.N. y otros, *Canc. J. Sci. Am.*, vol. 4, supl. 1, págs. S84-91, (1998); Gupta P. y otros, *J. Clin. Pharm.*, (2009); Kremer J.M. y otros, *Arth. & Rheum.*, vol. 60, págs. 1895-1905, (2009) y van Gurp E. y otros, *Am. J. Transpl.*, vol. 8, págs. 1711-18, (2008)).

40 Por consiguiente, los compuestos divulgados en la presente invención pueden ser más adecuados como tratamientos terapéuticos debido a su capacidad para inhibir la familia Trk de quinasas de preferencia sobre quinasas íntimamente relacionadas tales como la familia Jak de quinasas, y en consecuencia, pueden evitar efectos secundarios no deseados en un mamífero que esté siendo tratado con un compuesto de la invención.

Por consiguiente, una realización de la divulgación de la EP 2451812 proporciona un compuesto de la Fórmula general I:



o una sal del mismo, en la que:

R¹ es H o alquilo de C₁₋₆;

5 R² es H, alquilo de C₁₋₆, -fluoroalquilo de C₁₋₆, -difluoroalquilo de C₁₋₆, -trifluoroalquilo de C₁₋₆, -cloroalquilo de C₁₋₆, -clorofluoroalquilo de C₂₋₆, -difluorocloroalquilo de C₂₋₆, -clorohidroalquilo de C₂₋₆, -hidroalquilo de C₁₋₆, -dihidroalquilo de C₂₋₆, -(alquilo de C₁₋₆)CN, -(alquilo de C₁₋₆)SO₂NH₂, -(alquilo de C₁₋₆)NHSO₂(alquilo de C₁₋₃), -(alquilo de C₁₋₆)NH₂, -(alquilo de C₁₋₆)NH(alquilo de C₁₋₄), -(alquilo de C₁₋₆)N(alquilo de C₁₋₄)₂, -(alquilo de C₁₋₆)NHC(=O)O(alquilo de C₁₋₄), -(alquilo de C₁₋₆)hetCyc¹, -(alquilo de C₁₋₆)hetAr¹, hetCyc², -O(alquilo de C₁₋₆) el cual está opcionalmente sustituido con halógeno, OH, o (alcoxi de C₁₋₄), -O(cicloalquilo de C₃₋₆), Cyc¹, -(alquilo de C₁₋₆)(cicloalquilo de C₃₋₆), -(alquilo de C₁₋₆)(alcoxi de C₁₋₆), -(hidroalquilo de C₁₋₆)(alcoxi de C₁₋₆), un anillo cicloalquilo de 7 miembros puentado opcionalmente sustituido con hidroalquilo de C₁₋₆, o un anillo heterocíclico de 7-8 miembros puentado con 1-2 anillos de átomos de nitrógeno;

15 o NR¹R² forma un anillo azacíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de C₁₋₆, OH, CO₂H, (alquilo de C₁₋₃)CO₂H, -(O(alquilo de C₁₋₆)) e hidroalquilo de C₁₋₆;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, en el que hetCyc¹ está opcionalmente sustituido con oxo, OH, halógeno o alquilo de C₁₋₆;

20 hetCyc² es un anillo heterocíclico con enlaces carbono de 6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O, en el que hetCyc² está opcionalmente sustituido con F, SO₂NH₂, SO₂(alquilo de C₁₋₆) o halógeno,

hetAr¹ es un anillo heterarilo de 5 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄;

25 hetAr² es un anillo heterarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, halógeno y OH;

Cyc¹ es un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros al cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo de C₁₋₄, -OH, -OMe, -(alquilo de C₁₋₆)OH, halógeno y CF₃;

30 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroalquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un anillo heteroátomo seleccionado entre N y S, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;

hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;

X es nada, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂O- o -CH₂NR^d;

40 R^d es H o -alquilo de C₁₋₄;

R³ es H o -alquilo de C₁₋₄;

cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo de C₁₋₄) y -CH₂OH; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

45 En la EP 2451812 se divulgan realizaciones adicionales de Fórmula I.

Se comprenderá que ciertos compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por ello, existir en formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo por sin limitarse a ellos, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

- 5 En las estructuras mostradas en la presente invención, en las que no se especifique la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, en ese caso, todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. En las que la estereoquímica se especifique mediante un trazo continuo o una línea discontinua representando una configuración particular, en ese caso, el estereoisómero está así especificado y definido.

10 Los compuestos de la invención pueden contener igualmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la presente divulgación, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho átomo, ya sea aparecida de manera natural o producida por síntesis, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se da por entendido que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se da por entendido que se refiere a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se da por entendido que se refiere a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se da por entendido que se refiere a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se da por entendido que se refiere a ^{18}F , ^{19}F o mezclas de los mismos. Por ello, los compuestos de acuerdo con la invención comprenden igualmente compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radioactivos, en los que uno o más átomos radioactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radioactivos enriquecidos. Los compuestos radiomarcados son útiles como compuestos terapéuticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para la obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivos o no, pretenden estar incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

- 25 El término "alquilo de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y hexilo. La definición de "alquilo de C_{1-6} " se aplica igualmente al término "O-(alquilo de C_{1-6})".

30 Los términos "fluoroalquilo de C_{1-6} ", "(alquilo de C_{1-6})CN", "(alquilo de C_{1-6}) SO_2NO_2 ", "(alquilo de C_{1-6}) NHSO_2 (alquilo de C_{1-3})", "(alquilo de C_{1-6}) NH_2 ", "(alquilo de C_{1-6}) NH (alquilo de C_{1-4})", "(alquilo de C_{1-6}) N (alquilo de C_{1-4}) $_2$ ", "(alquilo de C_{1-6})hetCyc 1 " y "(alquilo de C_{1-6})hetAr 1 " tal como se usan en la presente invención, se refieren a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en los que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de flúor, o un grupo CN, SO_2NH_2 , NHSO_2 (alquilo de C_{1-3}), NH_2 , NH (alquilo de C_{1-4}), N (alquilo de C_{1-4}) $_2$, hetCyc 1 o hetAr 1 , respectivamente.

- 35 El término "cloroalquilo de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de cloro.

40 El término "hidroxialquilo de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo OH.

El término "dihidroxialquilo de C_{2-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que dos de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo OH, a condición de que los dos grupos OH no estén sobre el mismo carbono.

- 45 El término "difluoralquilo de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que dos de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de flúor.

50 El término "trifluoralquilo de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que tres de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de flúor.

El término "clorofluoralquilo de C_{2-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de cloro y uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de flúor.

- 55 El término "difluorcloroalquilo de C_{2-6} " tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que

uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de cloro y dos de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un átomo de flúor.

5 El término "clorohidroalquilo de C₂₋₆" tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de dos a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un cloro y uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con OH.

El término "(alquilo de C₁₋₆)NHC(=O)O(alquilo de C₁₋₄)" tal como se usa en la presente invención se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo -NHC(=O)O(alquilo de C₁₋₄).

10 La frase "O(alquilo de C₁₋₆) que está opcionalmente substituida con halógeno, OH o alcoxi de C₁₋₄", tal como se usa en la presente invención se refiere a un radical alquil éter monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, en el que el término "alquilo" es tal como se define en la presente invención y el radical está sobre el átomo de oxígeno, y uno de los átomos de hidrógeno sobre la cadena de carbono está opcionalmente reemplazado con halógeno, OH o alcoxi de C₁₋₄. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y radicales butoxi opcionalmente substituidos con halógeno, OH o alcoxi de C₁₋₄.

El término "O(cicloalquilo de C₃₋₆)" tal como se usa en la presente invención se refiere a un radical cicloalquil éter en el que el término "cicloalquilo" es un anillo carbocíclico de 3-6 átomos y el radical está sobre el átomo de oxígeno.

20 El término "-(alquilo de C₁₋₆)(cicloalquilo de C₃₋₆)" tal como se usa en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un anillo carbocíclico de 3-6 átomos.

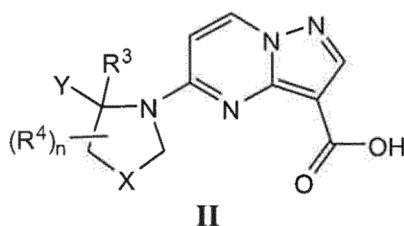
El término "-(alquilo de C₁₋₆)(alcoxi de C₁₋₄)" tal como se usa en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo alcoxi de C₁₋₄.

25 El término "-(hidroxialquilo de C₁₋₆)(alcoxi de C₁₋₄)" tal como se usa en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo hidroxilo (OH) y uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo alcoxi de C₁₋₄.

El término halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

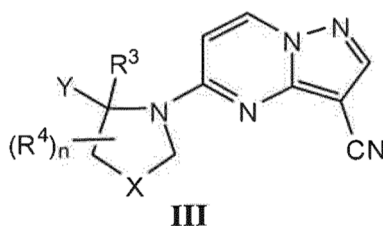
30 Los compuestos de la presente invención son útiles como compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, tal como se define en la presente invención. El procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar de un compuesto correspondiente de Fórmula II



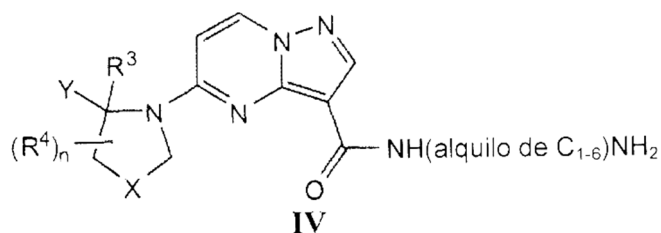
o un derivado reactivo del mismo con una amina que tiene la fórmula HNR¹R²; o

35 (b) para compuestos de Fórmula I en la que R¹ y R² son cada uno hidrógeno, hacer reaccionar de un compuesto de Fórmula III



con un ácido inorgánico; o

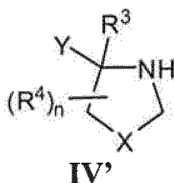
(c) para un compuesto de Fórmula I en la que R² es (alquilo)NHSO₂(alquilo de C₁₋₃), hacer reaccionar de un compuesto que tiene la Fórmula IV



con $-(\text{alquilo de } C_{1-3})\text{SO}_2\text{Cl}$.

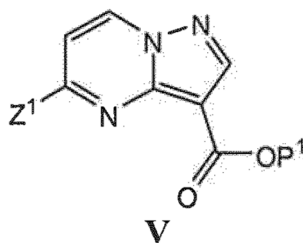
Con referencia al procedimiento (a), el acoplamiento del compuesto de Fórmula II con una amina que tiene la fórmula HNR^1R^2 puede realizarse usando condiciones de formación de enlace amida convencionales, por ejemplo mediante la reacción de una amina con un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido. Cuando la reacción del ácido forma un compuesto de Fórmula II, la reacción puede realizarse en la presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil uronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (TBTU), N,N'-diclohexilcarbo-diimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (DIEC) y cualquier otro reactivo de acoplamiento de amida bien conocido para las personas expertas en la técnica. Las bases adecuadas incluyen bases de amina terciaria tales como diisopropiltilamina (DIEA) y trietilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMF y CH_3CN .

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse mediante el acoplamiento de un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula IV'



15

con un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula V

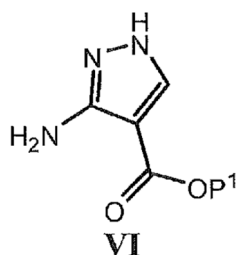


20

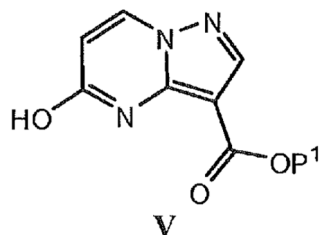
25

en la que Z^1 es OH o un grupo o átomo de cesión y P^1 es H o un grupo de protección carboxilo. El átomo de cesión representado por Z^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro. En este caso, la reacción se realiza en la presencia de una base, tal como una base amina, por ejemplo diisopropiltilamina. La reacción se realiza de manera conveniente a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100°C . Los disolventes convenientes incluyen alcoholes tal como butanol. Cuando Z^1 es OH, la reacción se realiza en la presencia de un agente de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados cuando Z^1 es OH incluyen hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi tris [dimetilamino] fosfonio (BOP), HATU, HBTU o TBTU. El grupo de protección carboxilo puede ser cualquier grupo de protección carboxilo conveniente, por ejemplo tal como se describen en Greene & Wuts, eds., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos de protección carboxilo incluyen grupos alquilo de C_{1-6} , tales como metilo, etilo y t-butilo.

Un compuesto de Fórmula V puede prepararse mediante la ciclación de un compuesto correspondiente de Fórmula VI

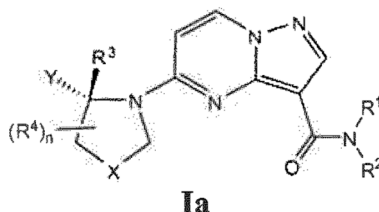


con 3-etoxiacrilato de (E)-etilo para proporcionar el compuesto de Fórmula **V** en la que Z¹ es OH tal como se muestra

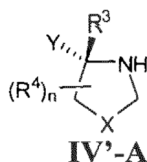


5 o cuando Z¹ es un grupo o átomo de cesión, conversión del grupo hidroxilo en un grupo o átomo de cesión, por ejemplo mediante el tratamiento del compuesto de Fórmula **V** en la que Z¹ es OH con POCl₃.

Los compuestos de Fórmula **I** en la que el grupo Y tiene la configuración absoluta mostrada en la Figura **1a**:

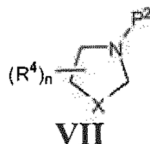


se preparan mediante el emparejamiento de un compuesto de Fórmula **V** con un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula **IV'-A**



10

El compuesto de Fórmula **IV'-A** puede prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de Fórmula **VII**



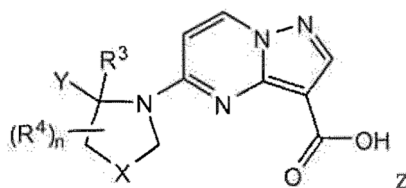
15

en la que P² es un grupo de protección amina, con una base de alquil litio (por ejemplo sec-butil litio) en la presencia de un agente de acomplejamiento quiral (por ejemplo (-)-esparteína), seguido del acoplamiento con un compuesto que tiene Y-Z² en la que Z² es un grupo o átomo de cesión, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo bromo) en la presencia de un catalizador de paladio(II) y un ligando. Dichas reacciones catalizadas por paladio enantioselectivas están descritas en Campos, y otros, J. Am. Chem. Soc., vol. 128, págs. 3538-3539, (2006). Los catalizadores adecuados incluyen Pd(OAc)₂. Los ligandos adecuados incluyen ligandos de fosfina tal como t-Bu₃P-HBF₄. El grupo de protección amina puede ser cualquier grupo de protección amina conveniente, por ejemplo tal como se describen en

20 Greene & Wuts, eds., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos de protección amina incluyen grupos acilo y alcoxicarbonilo, tal como t-butoxicarbonilo (BOC).

Los compuestos de fórmulas **II**, **III** y **IV** se estiman igualmente que son nuevos y se proporcionan como aspectos de la invención.

Por consiguiente, de acuerdo con la invención, se proporciona en un aspecto un compuesto de Fórmula **II**:



en la que:

5 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroalquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;

10 hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;

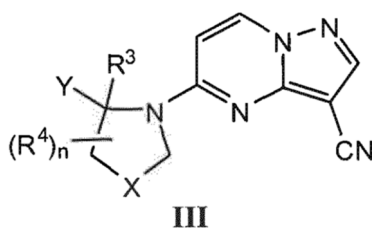
X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R³ es H o -alquilo de C₁₋₄;

15 cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, y -CH₂OH; y

n es 0,1, ó 2.

Igualmente, se proporciona también de acuerdo con otro aspecto de la invención un compuesto de Fórmula III:



en la que:

20 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroalquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;

25 hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;

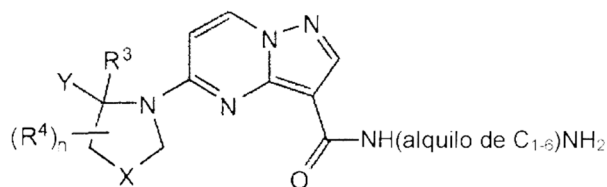
X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

30 R³ es H o -alquilo de C₁₋₄;

cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, y -CH₂OH; y

n es 0,1, ó 2.

Igualmente, se proporciona de acuerdo con otro aspecto de la invención un compuesto de Fórmula IV:



en la que:

- 5 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroalquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;
- 10 hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;
- X es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;
- R³ es H o -alquilo de C₁₋₄;
- 15 cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, y -CH₂OH; y
- n es 0, 1, ó 2.

20 La capacidad de los compuestos tal como se describen en la EP 2451812 para actuar como inhibidores de TrkA puede demostrarse mediante los ensayos descritos en los Ejemplos A y B en la presente invención. La capacidad de los compuestos descritos en la presente invención para actuar como inhibidores de TrkB puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el Ejemplo B tal como se describe en la presente invención.

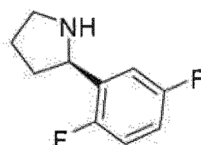
Preparaciones y Ejemplos

25 Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos descritos más adelante, salvo que se indique lo contrario, todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Aldrich Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional salvo que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), cloruro de metileno, tolueno, dimetilformamida (DMF) y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas Sure/Seal™ y se usaron tal como se recibieron.

30 Las reacciones establecidas más adelante se llevaron a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón con un tubo de secado (salvo que se establezca lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estuvieron típicamente provistos con tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuillas. Los materiales de vidrio se secaron en estufa y/o secaron con calor.

La cromatografía de columna se llevó a cabo sobre un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) conteniendo una columna de fase inversa C-18 o de gel de sílice, o sobre un cartucho SepPak de sílice (Waters).

Preparación A



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

40 Etapa A: Preparación de 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Se enfrió una solución de pirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 116,8 mmol) y (-)-esparteína (32,9 g, 140 mmol) en MTBE (360 ml) a -78°C y se introdujo *sec*-BuLi (100 ml, 140 mmol, 1,4 M en ciclohexano) gota a gota mediante una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78°C, seguido de la adición de una solución de ZnCl₂ (93,4 ml, 93,4 mmol, 1M en Et₂O) gota a gota con agitación rápida, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65°C. La suspensión de color claro

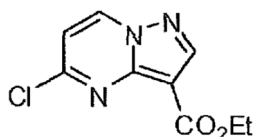
resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó secuencialmente con 2-bromo-1,4-difluorobenceno (14,5 ml, 128 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,31 g, 5,8 mmol) y $t\text{-Bu}_3\text{P-HBF}_4$ (2,03 g, 7,0 mmol) en una sola porción. Después de agitación durante una noche a temperatura ambiente, se agregó NH_4OH concentrado (10,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con Et_2O (1 litro). El filtrado se lavó con solución de HCl acuosa 1M (0,5 litros) y salmuera. La capa orgánica se filtró y se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con 5-10% EtOAc /hexanos, proporcionando el producto 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (23,9 g, 72% de rendimiento).

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

El exceso enantiomérico (% ee) de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se determinó como sigue: A una solución en etanol de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se agregó un exceso de N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina amida (FDAA, reactivo de Marfey).

La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se analizó mediante HPLC (columna YMC ODS-Aq 4,6 x 50 mm, 3 μm , 120 Å; fase móvil: 5-95% disolvente B en A; disolvente A: H_2O /1% $i\text{PrOH}$ /acetato amónico 10 mM, y disolvente B: ACN /1% $i\text{PrOH}$ /acetato amónico 10 mM; caudal: 2 ml/min). El exceso enantiomérico (% ee) se determinó a partir de las áreas de los picos de los dos derivados diastereoméricos formados. Se preparó un patrón racémico 1:1 de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en la presente invención, reemplazando la (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina con (rac)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. El % ee del compuesto del epígrafe, obtenido tal como se ha descrito anteriormente, se determinó que era $>93\%$.

Preparación B

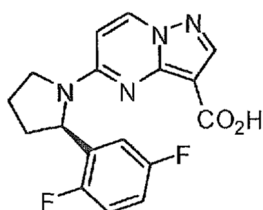


5-cloropirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo

Etapa A: Preparación de 5-hidroxipirazol[1,5-a]pirimidino-3-carboxilato de etilo. Se mezclaron 3-amino-1R-pirazol-4-carboxilato de etilo (25,0 g, 161 mmol) y 3-etoxiacrilato de (E)-etilo (35,8 ml, 242 mmol) en DMF (537 ml). Se agregó carbonato de cesio (78,7 g, 242 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HOAc a pH 4. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua y EtOAc , proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco blando. Se obtuvo material adicional mediante un tratamiento acuoso. El filtrado se concentró para eliminar el DMF, se diluyó en EtOAc (500 ml) y se lavó con H_2O . El precipitado resultante en la capa de EtOAc se filtró y se lavó con agua y EtOAc para obtener producto adicional. Los sólidos se agruparon y se secaron en vacío, proporcionando 5-hidroxipirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (33,3 g, 100% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco blando. MS (apci) $m/z = 206,2$ (M-H).

Etapa B: Preparación de 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Se suspendió 5-hidroxipirazol[1,5-a]pirimidino-3-carboxilato de etilo (22,7 g, 110 mmol) en tricloruro de fosforilo (100 ml) y se calentó a reflujo. Después de calentamiento durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró para eliminar el exceso de POCl_3 . El residuo se diluyó en DCM (100 ml) y se agregó lentamente a un matraz conteniendo agua de hielo. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, proporcionando 5-cloro-pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (24,2 g, 97,6% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (apci) $m/z = 225,9$ (M+ H).

Preparación C

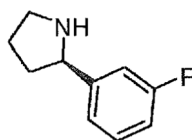


Acido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 Etapa A: Preparación de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se calentó una mezcla de 5-cloropirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 2,00 g, 8,86 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A, 1,62 g, 8,86 mmol), diisopropiletilamina (3,09 ml, 17,7 mmol) y butano-1-ol (2,95 ml, 8,86 mmol) a 100°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). El sólido sin disolver se filtró y se lavó con Et₂O, proporcionando el compuesto de epígrafe en forma de un sólido de color naranja claro (2,13 g). La capa orgánica se separó del filtrado, se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró, proporcionando sólido adicional, el cual se purificó mediante cromatografía de sílice usando gradiente de elución con 50-100% de EtOAc/hexanos. Esto proporcionó el compuesto del epígrafe (0,50 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. El rendimiento combinado fue de 2,63 g, 79,7%. MS (apci) m/z = 373,1 (M + H).

15 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se suspendió 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (2,13 g, 5,72 mmol) en EtOH (28,6 ml) y se calentó a 90°C durante 20 minutos (homogénea). Se agregó LiOH acuoso 1M (11,4 ml, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 15 horas a 90°C. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc para eliminar todo material de partida sin reaccionar. A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl 2N. Después de extracción con DCM y EtOAc, las fracciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron, proporcionando ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,82 g, 92,4%) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (apci) m/z = 345,0 (M + H).

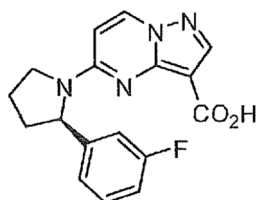
Preparación D



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

Preparada mediante el procedimiento de Preparación A, substituyendo el 2-bromo-1,4-difluorobenceno por 1-bromo-3-fluorobenceno en la Etapa A. MS (apci) m/z = 166,0 (M + H). El % ee del compuesto del epígrafe se determinó que era del 94%.

Preparación E



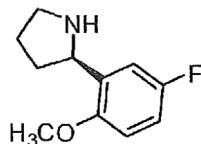
30 Acido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

Etapa A: Preparación de 5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Preparado de acuerdo con el procedimiento de Preparación C, substituyendo la (R)-2-(2,5-difluoro-fenil)pirrolidina en la Etapa A por (R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidina. MS (apci) m/z = 355,0 (M + H).

35 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. Se suspendió 5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,76 g, 2,14 mmol) en EtOH (10,7 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 20 minutos (homogénea). Se agregó LiOH acuoso 1M (4,29 ml, 4,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con durante 15 horas a 90°C. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc para eliminar todo material de partida sin reaccionar. A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 4 usando HCl 2N.

Después de extracción con DCM y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron, proporcionando ácido (R)-5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,60 g, 85,7%) en forma de un sólido de color amarillo vítreo. MS (apci) m/z = 327,0 (M + H).

Preparación F

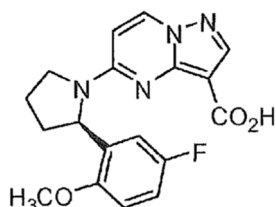


5

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

Preparada mediante el procedimiento de Preparación A, substituyendo el 2-bromo-1,4-difluorobenceno por 2-bromo-4-fluoro-1-metoxibenceno en la Etapa A. MS (apci) m/z = 196,1 (M + H). El % ee del compuesto del epígrafe se determinó que era >99%.

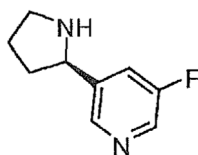
10 Preparación G



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

15 En un tubo sellado, se combinaron 5-cloropirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 500 mg, 2,22 mmol), sal hidrocloreto de (R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (513 mg, 2,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,774 ml, 4,43 mmol) en isopropanol (2 ml) y se calentaron a 160°C durante 3 días. Se agregaron NaOH 2N (6 ml) y MeOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, seguida de calentamiento a 40°C durante 3 horas. La reacción se concentró parcialmente, se trató con NH₄ Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 0-60% de acetonitrilo/agua, proporcionando el compuesto del epígrafe
20 en forma de un sólido de color rosa (254 mg, 32,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 357,0 (M + H).

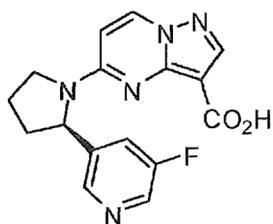
Preparación H



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

25 Preparada mediante el procedimiento de Preparación A, substituyendo el 2-bromo-1,4-difluorobenceno por 3-bromo-5-fluoropiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 167,1 (M + H). El % ee del compuesto del epígrafe se determinó que era del 92%.

Preparación I



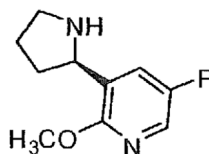
Ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

30 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. Se combinaron 5-cloropirazolol[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B; 0,50 g, 2,22 mmol),

dihidrocloruro de (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (0,53 g, 2,22 mmol) y diisopropiletilamina (1,46 ml, 8,86 mmol) en isopropanol (2 ml) y se calentaron a 95°C durante 70 horas. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyéndose con 0-50% de acetonoitrilo/agua, proporcionando el compuesto del epígrafe (540 mg, 68,6% de rendimiento). MS (apci) m/z = 356,0 (M + H).

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

Preparación J

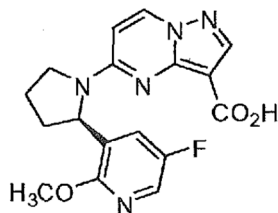


(R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

15 Etapa A: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina. Se combinaron 3-bromo-5-fluoropiridin-2(1H)-ona (10,0 g, 52,1 mmol) y Ag₂CO₃ (10,0 g, 36,5 mmol) en tolueno (100 ml) y se agregó yodometano (3,89 ml, 62,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con tolueno. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5-25% EtOAc/hexanos), proporcionando 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (4,70 g, 43,8%) en forma de un aceite de color claro.
20

Etapa B: Preparación de (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina. Preparada mediante el procedimiento de Preparación A, substituyendo el 2-bromo-1,4-difluorobenceno por 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 197,1 (M + H). El % ee del compuesto del epígrafe se determinó que era del 98%.

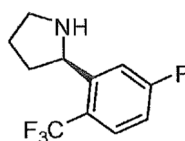
Preparación K



25
30 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. Se calentaron 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, 0,75 g, 3,32 mmol), dihidrocloruro de (R)-5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina (0,984 g, 3,66 mmol), diisopropiletilamina (2,32 ml, 13,3 mmol) y n-butanol (1,11 ml) a 90°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la mezcla se lavó con agua, salmuera y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando un aceite de color naranja oscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyéndose con un gradiente de 50-80% EtOAc/hexano, proporcionando 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,72 g, 56,2%) en forma de una espuma de color amarillo. MS (apci) m/z = 386,0 (M + H).
35

40 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. A una suspensión de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,72 g, 1,868 mmol) en MeOH (9,34 ml) se agregó LiOH 1N (3,74 ml, 3,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 15 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con agua. Después de acidificación con ácido cítrico (sólido), la capa acuosa se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo-[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0,67 g, 100%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (apci) m/z = 357,9 (M + H).
45

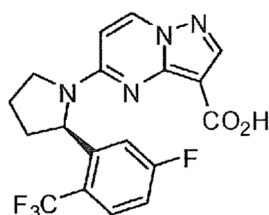
Preparación L



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

5 Preparada mediante el procedimiento de Preparación A, substituyendo el 2-bromo-1,4-difluorobenceno por 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benceno en la Etapa A. MS (apci) m/z = 234,1 (M + H). El % ee del compuesto del epígrafe se determinó que era del 90%.

Preparación M

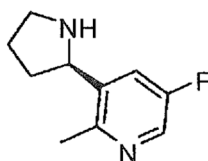


Ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

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

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

Preparación N

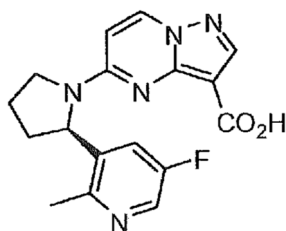


(R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina

25 Etapa A: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-metilpiridina. Se combinaron 2,3-dibromo-5-fluoropiridina (5,0 g, 19,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,13 g, 0,98 mmol) y ácido metil borónico (3,52 g, 58,9 mmol) en dioxano (50 ml) y, a continuación, se trataron con K₂CO₃ (8,13 g, 58,9 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se purgó con H₂ y, a continuación, se calentó a 110°C en un recipiente sellado durante 16 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndose con 1-3% EtOAc/hexanos, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, 32% de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,2 (M⁺).

35 Etapa B: Preparación de (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina. Preparada mediante el procedimiento de Preparación A, substituyendo el 2-bromo-1,4-difluorobenceno por 3-bromo-5-fluoro-2-metilpiridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 181,1 (M + H).

Preparación O

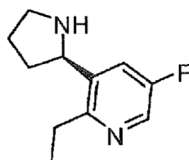


Acido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

5 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. A una solución de 5-hidroxipiraxolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A, 372 mg, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetil-amino)fosfonio (874 mg, 1,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, se trató con DIEA (1,57ml, 8,99 mmol) y dihidrocloruro de (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina (455 mg, 1,80 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se repartió entre ácido cítrico al 10% (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (30 ml), NaHCO₃ saturado (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (2 x 30 ml) y, a continuación, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndose con 1% MeOH/DCM, proporcionando el producto en forma de una espuma de color blanca (480 mg, 72% de rendimiento). MS (apci) m/z = 370,0 (M + H).

15 Etapa B: Preparación de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (480 mg, 1,3 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF:MeOH:agua (30 ml), se agregó monohidrato de hidróxido de litio (164 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, se concentró hasta 1/3 del volumen, se acidificó hasta pH 3 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (381 mg, 86% de rendimiento). MS (apci) m/z = 342,0 (M + H).

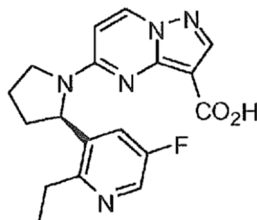
Preparación P



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

Preparada mediante el procedimiento de la Preparación N, substituyendo el ácido metil borónico por ácido etil borónico en la Etapa A. MS (apci) m/z = 195,1 (M + H).

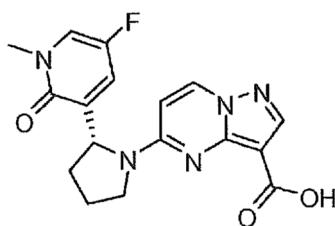
Preparación Q



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

Preparado mediante el procedimiento de la Preparación O, substituyendo el dihidrocloruro de (R)-5-fluoro-2-metil-3-(pirrolidin-2-il)piridina por dihidrocloruro de (R)- 2-etil-5-fluoro-3-(pirrolidin-.2-il)piridina en la Etapa A. MS (apci) m/z = 356,0 (M + H).

Preparación R



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

5 Etapa A: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. A una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (1,0 g, 2,60 mmol), Preparación K, Etapa A) y AcOH (7,44 ml, 130 mmol) se agregó HBr (4,76 ml, 33% en peso en ácido acético, 26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyéndose con 2-3% MeOH/DCM, proporcionando el producto del epígrafe (0,73 g, 76%). MS (apci) m/z = 372,0 (M + H).

15 Etapa B: Preparación de 5-(2-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. A una suspensión de 5-(2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo (0,73 g, 1,97 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se agregó LiH (20 mg, 2,36 mmol). Después de agitación durante 30 minutos, se agregó una solución de MeI (0,56 g, 3,93 mmol) en DMF (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con agua-hielo (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyéndose con 2-5% MeOH/DCM, proporcionando el producto de epígrafe (0,64 g, 85%). MS (apci) m/z = 386,0 (M + H).

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

25 Uso de los compuestos específicos de Fórmula II de la invención, tal como se divulga en las preparaciones para preparar compuestos de Fórmula I tal como se describe en los Ejemplos de la EP 2451812.

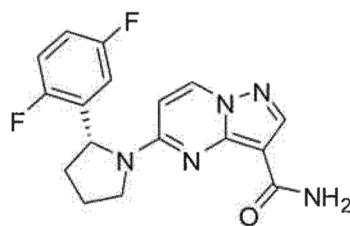
Ejemplo de Referencia 1



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

30 A una solución de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación C, 20,0 mg, 0,058 mmol) y HATU (24,3 mg, 0,064 mmol) en DMF seca (0,4 ml), se agregó terc-butil amina (12,7 mg, 0,174 mmol) seguido de diisopropiletilamina (22,5 mg, 0,174 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de N₂ durante 18 horas y se agregó a H₂O (3 ml) y se mezcló. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con HCl 1M, H₂O. NaHCO₃ saturado y se secaron sobre MgSO₄. La solución se eluyó a través de una columna SPE SiOH eluyéndose primeramente con 50% EtOAc/hexanos y, a continuación, con EtOAc. Las fracciones de EtOAc se concentraron y el cristal incoloro residual se trató con hexanos proporcionando una suspensión de color blanco. Los hexanos se eliminaron, y el sólido se lavó con hexanos y se secó en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 90%). MS (apci) m/z = 400,1 (M + H).

Ejemplo de Referencia 30



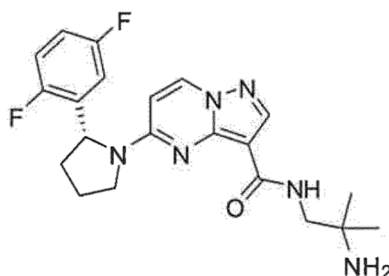
(R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 Etapa A: Preparación de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo. A una mezcla de 5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilo (2,70 g, 25,0 mmol) y Cs₂CO₃ (16,3 g, 50,0 mmol) en DMF seca (70 ml), se agregó 3-etoxiacrilato de etilo (5,41 g, 37,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión resultante se vertió en H₂O desionizada (150 ml). La solución acuosa resultante se enfrió sobre un baño de hielo y se agregó lentamente HCl concentrado con mezclado a pH = 3,5. El precipitado resultante se recogió, se lavó con H₂O seguido de Et₂O. El sólido se secó en vacío proporcionando el producto en forma de un polvo de color beige claro (3,87 g, 97%). MS (apci) m/z = 159,0 (M - 1).

10 Etapa B: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo. Se cargó un matraz con producto procedente de la Etapa A (2,80 g, 17,5 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (9,28 g, 21,0 mmol) y DMF seca (35 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos y se agregaron secuencialmente (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Preparación A, 3,84 g, 21,0 mmol) y diisopropiletilamina (6,78 g, 62,5 mmol) (exotermia suave). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió sobre H₂O (175 ml). La mezcla se extrajo con 50% EtOAc-hexanos y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1M, H₂O, Na₂CO₃ 1M y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO₄/carbón activado y se filtró a través de un tapón de SiO₂ corto (350 ml de recorrido de embudo fritado, 1/4 del total de SiO₂, rematado con una capa de MgSO₄) usando 50% EtOAc-hexanos para la elución. La solución se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una espuma de color blanca brillante, la cual se trituró hasta un sólido de color blanco fluido y se secó en vacío (5,50 g, 97%). MS (apci) m/z = 326,2 (M + H).

25 Etapa C: Preparación de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. Se agregó el producto procedente de la Etapa B (3,00 g, 8,85 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 5 minutos a H₂SO₄ concentrado (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (homogénea después de 5 minutos). La solución se agregó lentamente a H₂O congelada (300 ml) con agitación y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las porciones de EtOAc combinadas se lavaron con H₂O, Na₂CO₃ 1M y NaCl saturado. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄/carbón activado, se filtró a través de un lecho de Celite empacotado y se concentró, proporcionando una espuma de color blanco. La espuma se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se agregó hexano para inducir la formación de un precipitado de color blanco. La mezcla se concentró, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco fluido después de secado en vacío (2,80 g, 92%). MS (apci) m/z = 344,1 (M + H).

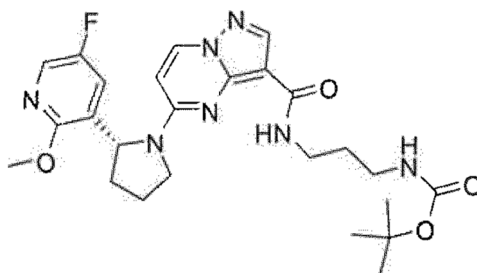
Ejemplo 58



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

35 Preparada mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 1, usando 2-metilpropano-1,2-diamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyéndose con 0-100% acetonitrilo/agua, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (3,9 mg, 6,0% de rendimiento). MS (apci) m/z = 415,1 (M + H).

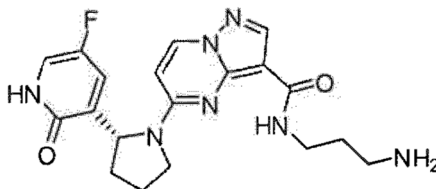
Ejemplo de Referencia 141



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

5 A una mezcla de ácido (R)-5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (Preparación K, 200 mg, 0,560 mmol) y HATU (255 mg, 0,672 mmol) en DMF (2 ml) se agregó DIEA (292 μ l, 1,68 mmol), seguido de adición, gota a gota, de 3-aminopropilcarbamato de terc-butilo (117 mg, 0,672 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 3 horas, la reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (5 a 70% acetoneitrilo/agua), proporcionando el producto final en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 87%). LCMS (apci) m/z = 424,2 (M + H-Boc).

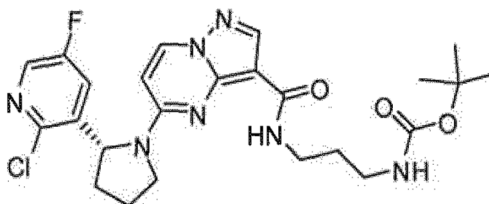
10 **Ejemplo 142**



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

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

Ejemplo de Referencia 222



20 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

25 Etapa A: Preparación de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. En primer lugar, se enfrió una solución de pirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo (1 ml, 5,70 mmol) y (-)-aspartina (1,31 ml 5,70 mmol) en MTBE (30 ml) a -78°C bajo nitrógeno, seguido de la adición de sec-butil litio (4.07 ml, 1,4M, 5,70 mmol) gota a gota a lo largo de 15 minutos con una jeringuilla, manteniendo la temperatura por debajo de -75°C. La solución de color amarillento pálido se agitó a -78°C durante 3 horas antes de tratarla con cloruro de cinc (3,80 ml, 1,0 M, 3,80 mmol) gota a gota a lo largo de 15 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de -73°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y, a continuación, se introdujo en un baño de de agua a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Al llegar a este punto, había presente una gran cantidad de precipitado de color blanco. La mezcla se trató con 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridina (1,00 g, 4,75 mmol) en MTBE (5 ml), seguido de adición de acetato de paladio (53 mg, 0,24 mmol) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina (83 mg, 0,28 mmol). Se mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche hasta alcanzar la terminación. La mezcla se trató con NH₄OH (1 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de papel GF/F, lavándose con MTBE. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10% (30 ml) y la capa acuosa se volvió a lavar con MTBE (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando el producto bruto en forma de un aceite de color amarillento oscuro. Este material bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de 50 g Biotage

SNAP, eluyéndose con 10% EtOAc en hexanos, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,5 g, 35%). MS (apci pos) m/z = 201,1 (M + H-Boc).

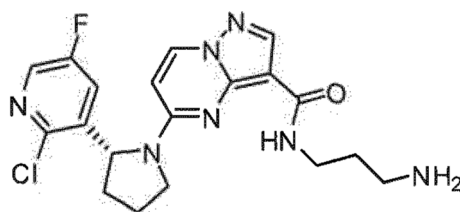
5 Etapa B: Preparación de dihidrocluro de (R)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina. A una solución en dioxano (5 ml) de 2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, 1,66 mmol) se agregó HCl (4 N en dioxano, 20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y trató con Et₂O y, a continuación, se secó al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,36 g, 80%). MS (apci pos) m/z = 201,1 (M + H). El exceso enantiomérico (% ee) del producto se determinó que era >92% de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación A.

10 Etapa C: Preparación de 5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de (R)-etilo. A una solución de 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (Preparación B, Etapa A, 275 mg, 1,33 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se agregó hezafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP) (646 mg, 1,46 mmol). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos antes de agregar DIEA (1,16 ml, 6,6 mmol), seguido de la adición de dihidrocluro de (R)-2-cloro-5-fluoro-3-(pirrolidin-2-il)piridina (363 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche para alcanzar la terminación. La mezcla se repartió entre ácido cítrico al 10% (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (20 ml), NaHCO₃ saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (3 x 20 ml) y, a continuación, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron, proporcionando el producto bruto en forma de una espuma de color naranja. El material bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de 25 g Biotage SNAP eluyéndose con 1% MeOH/DCM, proporcionando el producto deseado en forma de una espuma de color cremoso (0,35 g, 68%). MS apci pos m/z = 390,0 (M + H).

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

30 Etapa E: Preparación de 3-(5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)propilcarbamato de (R)-terc-butilo. Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 141, reemplazando el ácido (R)-5-(2-(2-fluoro-2-metoxipridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico con ácido (R)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico, proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco LCMS (apci pos) m/z = 418,2 (M + H-Boc).

Ejemplo 223



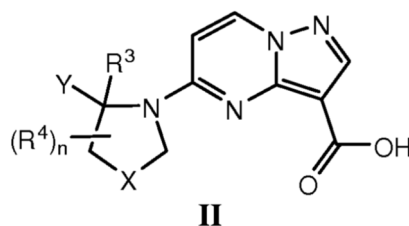
35 (R)-N-(3-aminopropil)-5-(2-(2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

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

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II



en la que:

- 5 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroxialquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;
- 10

hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;

X es -CH₂- ó -CH₂-CH₂-;

- 15 R³ es H ó -(alquilo de C₁₋₄);

cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, y -CH₂OH; y

n es 0,1 ó 2.

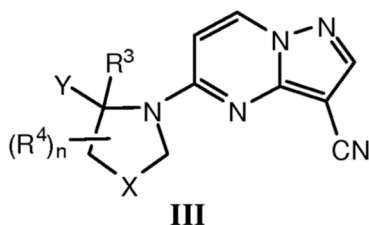
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es -CH₂-.

- 20 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, CF₃, CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³ y -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃), preferiblemente en el que Y es 2,5-difluorofenilo.

- 25 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄, preferiblemente en el que Y es 5-fluoropiridin-3-ilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es H y n es 0.

6. Un compuesto de Fórmula III



30

en la que:

- 35 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroxialquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;

hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;

X es -CH₂- ó -CH₂-CH₂-;

R³ es H ó -alquilo de C₁₋₄;

5 cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, y -CH₂OH; y

n es 0,1 ó 2.

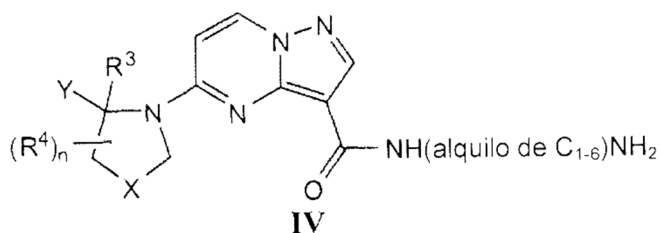
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que X es -CH₂-.

10 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, CF₃, CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³ y -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃), preferiblemente en el que Y es 2,5-difluorofenilo.

15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄, preferiblemente en el que Y es 5-fluoropiridin-3-ilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que R³ es H y n es 0.

11. Un compuesto de Fórmula IV



20 en la que:

25 Y (es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, -CF₃, -CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃) y -O(dihidroxialquilo de C₃₋₆), o (ii) un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, -O(alquilo de C₁₋₄), alquilo de C₁₋₄ y NH₂, o (iii) un anillo pirid-2-on-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄;

hetCyc³ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 anillos de heteroátomos independientemente seleccionados entre N y O y opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₆;

30 X es -CH₂- ó -CH₂CH₂-;

R³ es H ó -alquilo de C₁₋₄;

cada R⁴ está independientemente seleccionado entre halógeno, -alquilo de C₁₋₄, -OH, -alcoxi de C₁₋₄, y -CH₂OH; y

n es 0,1 ó 2.

35 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que X es -CH₂-.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alcoxi de C₁₋₄, CF₃, CHF₂, -O(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³, -(alquilo de C₁₋₄)hetCyc³ y -O(alquilo de C₁₋₄)O(alquilo de C₁₋₃), preferiblemente en el que Y es 2,5-difluorofenilo.

40 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que Y es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo está sustituido con uno o más

substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno y alquilo de C₁₋₄, preferiblemente en el que Y es 5-fluoro-piridin-3-ilo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que R³ es H y n es 0.