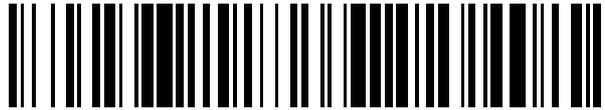


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 405**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006 E 06831731 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1979356**

54 Título: **Carbonilamino pirrolopirazoles, potentes inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

21.12.2005 US 753349 P
08.11.2006 US 864932 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2013

73 Titular/es:

PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US

72 Inventor/es:

DONG, LIMING;
GUO, CHUANGXING;
HONG, YUFENG;
JOHNSON, MARY CATHERINE;
KEPHART, SUSAN ELIZABETH;
LI, HAITAO;
MCALPINE, INDRAWAN JAMES;
TIKHE, JAYASHREE GIRISH;
YANG, ANLE y
ZHANG, JUNHU

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 405 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

Carbonilamino pirrolopirazoles, potentes inhibidores de quinasa

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos químicos y procedimientos. Más particularmente, la invención proporciona nuevos compuestos de carbonilamino pirrolopirazol y sus análogos, que tienen actividad proteína quinasa, y procedimientos de síntesis y utilización de dichos compuestos.

Antecedentes

10 Las proteínas quinasa son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxilo de restos tirosina, serina, o treonina específicos en proteínas. Típicamente, dicha fosforilación puede cambiar drásticamente la función de la proteína y, de esta manera, las proteínas quinasa pueden ser fundamentales en la regulación de una gran diversidad de procedimientos celulares, incluyendo metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular, y supervivencia celular. El mecanismo de estos procedimientos celulares proporciona una base para dirigir las proteínas quinasa a tratar patologías resultantes de o que implican un trastorno de estos procedimientos celulares. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, aunque sin limitación, cáncer y diabetes.

15 Las proteínas quinasa pueden dividirse en dos tipos, proteínas tirosina quinasa (PTK) y serina-treonina quinasa (STK). Tanto las PTK como las STK pueden ser proteínas quinasa receptoras o proteínas quinasa no receptoras. PAK es una familia de STK no receptoras. La familia de proteínas quinasa (PAK) activadas por p21 de proteínas serina/treonina quinasa desempeña papeles importantes en la organización citoesquelética y en la morfogénesis celular (Daniels et al., *Trends Biochem. Sci.* 24: 350-355 (1999); Sells et al., *Trends Cell. Biol.* 7: 162-167 (1997)).
 20 Las proteínas PAK se identificaron inicialmente por su interacción con las GTPasas pequeñas activas, Cdc42, y Rac, y su homología con la quinasa de levadura Ste20 (Manser et al., *Nature* 367: 40-46 (1994)). Además de mediar la regulación del citoesqueleto de actina y la adhesión celular mediante Cdc42 y Rac (Daniels et al., *Trends Biochem. Sci.* 24: 350-355 (1999)), se determinó que algunas proteínas PAK protegían a las de la apoptosis (Gnesutta et al., *J. Biol. Chem.* 276: 14414-14419 (2001); Rudel et al., *Science* 276: 1571-1574 (1997); Schurmann et al., *Mol. Cell. Biol.* 20: 453-461 (2000)); modulan las rutas de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) (Bagrodia et al., *J. Biol. Chem.* 270: 27995-27998 (1995); Brown et al., *Curr. Biol.* 6: 598-605 (1996); Chaudhary et al., *Curr. Biol.* 10: 551-554 (2000); Frost et al., *EMBO J.* 16: 6426-6438 (1997); King et al., *Nature* 396: 180-183 (1998); Sun et al., *Curr. Biol.* 10: 281-284 (2000)); median la señalización del receptor antigénico de células T (TCR) (Yablonski et al., *EMBO J.* 17: 5647-5657 (1998)); y responden a los daños en el ADN (Roig et al., *J. Biol. Chem.* 274: 31119-31122 (1999)). Mediante estas diversas funciones, las proteínas PAK regulan la proliferación y migración celular.

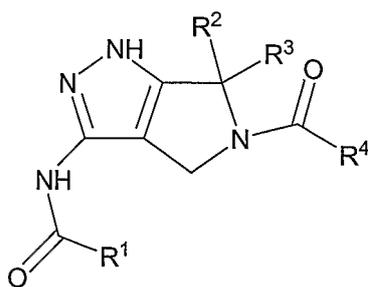
35 El ácido nucleico de PAK4 de longitud completa y las secuencias de aminoácidos se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.013.500 y se han depositado en GenBank con los números de acceso AF005046 (ARNm) y AAD01210 (aminoácido). Se informa de que la modulación de la actividad de PAK4 humana da como resultado alteraciones en procedimientos celulares que afectan al crecimiento y adhesión celular. Por ejemplo, la sobreexpresión de PAK4 en fibroblastos conduce a cambios morfológicos que son característicos de la transformación oncogénica por inducción del crecimiento independiente del anclaje e inhibición de la apoptosis (Gnesutta et al., *J. Biol. Chem.* 276:14414-14419 (2001); Qu et al., *Mol. Cell. Biol.* 21: 3523-2533 (2001)). Más recientemente, se ha demostrado también que: PAK4 frecuentemente se sobreexpresa en líneas celulares de tumor humano de diversos orígenes tisulares; la expresión de un mutante de PAK4 activo tiene potencial de transformación, conduciendo al crecimiento independiente del anclaje de la línea celular NIH₃T3; y una quinasa PAK4-inactiva bloquea eficazmente la transformación por Ras activado e inhibe el crecimiento independiente del anclaje de células HCT116 de cáncer de colon. Estos datos implican en gran medida a PAK4 en la transformación oncogénica y sugieren que la activación de PAK4 se requiere para el crecimiento independiente del anclaje, dirigido por Ras, de células cancerosas humanas. (Smeal, et al., *J. Biol. Chem.* 277, 550-558 (2002)). La eficacia *in vivo* en ratones con tumor implantado de un compuesto que inhibe el dominio PAK4 de quinasa se muestra en la presente solicitud.

40 Por lo tanto, PAK4 se nos presenta como una diana atrayente para desarrollar agentes terapéuticos eficaces para tratar trastornos que implican crecimiento celular anormal, especialmente cáncer.

50 Para otras referencias de antecedentes, véase la Publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2003/0171357 y la Publicación PCT WO 02/12242, que divulgan ciertos compuestos biciclo-pirazoles y su utilidad para tratar enfermedades vinculadas con las proteínas quinasa con alteración de la regulación. La solicitud de patente internacional publicada WO 2005/030776 divulga ciertos compuestos de pirazol-pirrol y su actividad como inhibidores de la AK1 y la proteína quinasa PDK1. La solicitud de patente internacional publicada WO 004/056827 divulga ciertos compuestos de pirrolo-pirazol y su utilidad en el tratamiento de trastornos de la proliferación en el ciclo celular.

Sumario

55 Se divulgan compuesto de fórmula I,



I

en la que:

R¹ es etilo, t-butilo, R, -L-(cicloalquilo C₃-C₁₂), -L-fenilo, -L-(heteroarilo de 5-12 miembros), -L-(heterociclilo de 3-12 miembros) y -L-(carbociclilo C₃-C₁₂ insaturado no aromático);

- 5 cada uno de R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquilenilo C₁-C₃)_m- (cicloalquilo C₃-C₁₂) o -(perfluoroalquilo C₁-C₆), y cada uno de R² y R³ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, -CN, oxo, -OH, -NH₂, monoalquil C₁-C₆ amino y dialquil C₂-C₈ amino; o
- 10 R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos R² y R³, forman un anillo seleccionado de carbociclileno de 3-5 miembros no aromático y heterociclileno de 3-5 miembros, y dicho anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, oxo, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-haluro, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-CN, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OH, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-NH₂, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(monoalquil C₁-C₆ amino) y -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(dialquil C₂-C₈ amino);

R⁴ está seleccionado de -OR⁵, -O-R⁶-R⁷, -O-CH(R⁸)R⁹, -N(R^t)-R⁶-R⁷, -N(R^t)CH(R⁸)R⁹, -CH(R^t)-R⁶R⁷, -CH(R^t)-CH(R⁸)-R⁹, -B-(alquilenilo C₁-C₃)-CH(R⁸)R⁹ y -B-(alquilenilo C₁-C₃)_m-CH(R¹⁰)R⁹, y B es -O-, -N(R^t)- o -CH(R^t);

- 15 R⁵ es R;

R⁶ es un radical divalente seleccionado de -(cicloalquilenilo C₃-C₇)-, -(heterociclileno de 3 a 7 miembros)- y -(heteroarilenilo de 5 a 7 miembros)-, con la condición de que cuando R⁴ es -CH₂-R⁶-R⁷ y R⁷ es fenilo no sustituido, R⁶ no es tiazolileno no sustituido; R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃, oxo, perfluoroalquilo C₁-C₃, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-haluro, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(alquil C₁-C₃ amino), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-NH₂, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OH y -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(alcoxi C₁-C₃);

20

R⁷ está seleccionado de fenilo, arilo C₁₀-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, carbociclilo C₄-C₁₂ no aromático insaturado, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros;

- 25 R⁶ es -(alquilenilo C₁-C₆)_m-NR^pR^q, en la que cada uno de R^p y R^q es independientemente H o alquilo C₁-C₆, o R^p y R^q, junto con el átomo de nitrógeno al que R^p y R^q están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, y dicho anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃, oxo y perfluoroalquilo C₁-C₃;

- 30 R⁹ está seleccionado de alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, fenilo, -(L¹)-fenilo, arilo C₁₀-C₁₂, -(L¹)-(arilo C₁₀-C₁₂), cicloalquilo C₃-C₁₂, -(L¹)-(cicloalquilo C₃-C₁₂), carbociclilo C₄-C₁₂ no aromático insaturado, -(L¹)-(carbociclilo C₄-C₁₂ no aromático insaturado), heterociclilo de 3-12 miembros, -(L¹)-(heterociclilo de 3-12 miembros), heteroarilo de 5-12 miembros y -(L¹)-(heteroarilo de 5-12 miembros);

- 35 R¹⁰ está seleccionado de alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, -(alquilenilo C₁-C₆)_m-(alcoxi C₁-C₆), -(alquilenilo C₁-C₆)_m-(CONR^kR^l) en la que cada uno de R^k y R^l es independientemente H o alquilo C₁-C₃, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₆) y -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3 a 6 miembros), y R¹⁰ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, -OH, oxo y alquilo C₁-C₃, con la condición de que cuando R⁴ es -B-CH(R¹⁰)R⁹, B es NH o CH₂ y R⁹ es -CH₃ no sustituido o fenilo no sustituido, R¹⁰ no es CH₃ no sustituido;

- 40 cada uno de R está seleccionado independientemente entre el grupo constituido por metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, alquilo C₅-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₁₂), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-fenilo, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(heteroarilo de 5-12 miembros), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-12 miembros), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(carbociclilo C₃-C₁₂ no aromático insaturado), -(perfluoroalquilo C₁-C₆), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-haluro, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-CN, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-C(O)R^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-C(O)OR^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-C(O)NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OR^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OC(O)R^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OC(O)NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-O-S(O)R^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OS(O)₂R^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OS(O)₂NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-OS(O)NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-NO₂, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-N(R^a)C(O)R^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-N(R^a)C(O)OR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-N(R^a)S(O)₂R^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-N(R^a)S(O)R^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-SR^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-S(O)R^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-S(O)₂R^a, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-S(O)NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-S(O)₂NR^aR^b, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-O-(alquilenilo C₁-C₃)_m-NR^aR^b y -(alquilenilo C₁-C₃)_m-NR^a-(alquilenilo C₁-C₃)_m-OR^b; dicho cicloalquilo C₃-C₁₂, dicho fenilo, dicho heterociclilo de 3-12 miembros y dicho heteroarilo de 5-12 miembros están sustituidos independiente, opcional y adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃ y oxo;

- 50 cada uno de R^a, R^b y R^c es independientemente H, alquilo C₁-C₈, alqueniilo C₂-C₈, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo

- 5 C₃-C₈), -(alquileo C₁-C₃)_m-(cicloalqueno C₃-C₈), alquino C₂-C₈, -(alquileo C₁-C₃)_m-fenilo, -(alquileo C₁-C₃)_m-(heteroarilo de 5-7 miembros) o -(alquileo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-8 miembros), y cada uno de R^a, R^b y R^c está sustituido independiente, opcional y adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆ amino; o, cuando están conectados al mismo nitrógeno, R^a y R^b pueden formar opcionalmente un anillo seleccionado de -(heteroarilo de 5-7 miembros) y -(heterociclilo de 3-8 miembros), y dicho anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ y alquil C₁-C₆ amino;
- 10 cada Rⁱ es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- 10 cada uno de R¹, R⁵, R⁷ y R⁹ está sustituido independiente, opcional y adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x;
- 10 cada R^x es independientemente etilo, t-butilo o R;
- 15 cada L es independientemente un radical divalente seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)_m-(cicloalqueno C₃-C₇)-, -(alqueno C₂-C₈)-, -(alquino C₂-C₈)-, -O-(alquileo C₁-C₃)_m-, -NH-(alquileo C₁-C₃)_m-;
- 15 cada L¹ es independientemente un radical bivalente seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)-, -O-, -(alquileo C₁-C₃)-O-, -N(Rⁱ)- y -(alquileo C₁-C₃)-N(Rⁱ)-; y
- 15 cada m es independientemente 0 i 1;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

20 También se divulgan aspectos de compuestos de Fórmula I. En el 1^{er} aspecto particular de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, cada uno de R² y R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₅, y cada uno de R² y R³ está sustituido independiente, opcional y adicionalmente. Más particularmente, cada uno de R² y R³ está sustituido independiente, opcional y adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, oxo, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃. Aún más particularmente, cada uno de R² y R³ es independientemente H, no sustituido alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₅ no sustituido. Todavía más particularmente, R² es metilo no sustituido, y R³ es metilo no sustituido.

25 En el 2^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos R² y R³, forman un anillo seleccionado de cicloalqueno C₃-C₅ y heterociclilo de 3-5 miembros, y dicho anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, dicho anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, oxo, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃. Aún más particularmente, dicho anillo está seleccionado de ciclopropileno, ciclobutileno y ciclopentileno. Todavía más particularmente, dicho anillo es ciclopropileno. Más preferiblemente, dicho anillo es ciclopropileno no sustituido.

35 En el 3^{er} aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)_m-fenilo y -L-fenilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Más particularmente, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

40 En el 4^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₁₂) y -L-(cicloalquilo C₃-C₁₂), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Más particularmente, R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido opcional y adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Aún más particularmente, R¹ está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

45 En el 5^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)_m-(heteroarilo de 5-10 miembros) y -L-(heteroarilo de 5-10 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Más particularmente, R¹ está seleccionado de heteroarilo de 5-10 miembros sustituido opcional y adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Aún más particularmente, R¹ está seleccionado de piridinilo, tiofenilo, tiazolilo e imidazolilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

50 En el 6^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-10 miembros) y -L-(heterociclilo de 3-10 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Más particularmente, R¹ es heterociclilo de 3-10 miembros sustituido opcional y adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Aún más particularmente, R¹ está seleccionado de tetrahidrofurano, tetrahidropirano y morfolino, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

60 En el 7^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de -(alquileo C₁-C₃)_m-(carbociclilo C₃-C₁₂ insaturado no aromático) y -L-(carbociclilo C₃-C₁₂ insaturado no aromático), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x. Más particularmente, R¹ es carbociclilo C₃-C₁₂ insaturado no aromático sustituido opcional y adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

En el 8^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ y alquino C₂-

C₈, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

En el 9º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de -L-(alquilo C₁-C₈), -L-(alqueno C₂-C₈) y -L-(alquino C₂-C₈), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

5 En el 10º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de alquilo C₁-C₈, -(alqueno C₁-C₃)_m-fenilo, -(cicloalqueno C₃-C₅)-fenilo, -(alqueno C₁-C₃)_m-(heteroarilo de 5-6 miembros), -(cicloalqueno C₃-C₅)-(heteroarilo de 5-6 miembros), (alqueno C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alqueno C₁-C₃)_m-(cicloalqueno C₅-C₁₀), -(alqueno C₁-C₃)_m-(heterociclilo de 3-8 miembros) y -(cicloalqueno C₃-C₅)-(heterociclilo de 3-8 miembros), y R¹ está
10 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

En el 11º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el aspecto particular uno o dos, R¹ está seleccionado de alquilo C₁-C₈, fenilo, -(alqueno C₁-C₃)-fenilo, -(ciclopropileno)-fenilo, piridinilo, -(alqueno C₁-C₃)-piridinilo, -(ciclopropileno)-piridinilo, tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, -ciclopropilo, -ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, y R¹ está
15 opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre oxo y R^x.

En el 12º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares dos a once, R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, oxo, -(alqueno C₁-C₃)_m-haluro, -(alqueno C₁-C₃)_m-CN, -(alqueno C₁-C₃)_m-OH, -(alqueno C₁-C₃)_m-OR^d, -(alqueno C₁-C₃)_m-NH₂, -(alqueno C₁-C₃)_m-(monoalquil C₁-C₆ amino), -(alqueno C₁-C₃)_m-(dialquil C₂-C₈ amino), -(alqueno C₁-C₃)_m-CONR^dR^e, en la que cada uno de R^d y R^e es independientemente H o alquilo C₁-C₃. Más particularmente, R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.
20

En el 13º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares dos a doce, R² es -OR⁶-R⁷.

25 En el 14º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 12, R⁴ es -N(R^t)R⁶-R⁷ en la que R^t es H o alquilo C₁-C₃. Más preferiblemente, R⁴ es -NH-R⁶-R⁷.

En el 15º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 12, R⁴ es -CH(R^t)-R⁶-R⁷ en la que R^t es H o alquilo C₁-C₃. Más preferiblemente, R⁴ es -CH₂-R⁶-R⁷.
30

En el 16º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 13 a 15, R⁶ es -(heterociclileno de de 3-7)-, y R⁶ está opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R⁶ está seleccionado de aziridinilo, azitidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo, y R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Aún más preferiblemente, R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 grupos seleccionados entre -F, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃ y oxo. Incluso aún más preferiblemente, R⁶ está seleccionado de aziridinilo no sustituido, azitidinilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido y piperidinilo no sustituido.
35

En el 17º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 13 a 15, R⁶ está seleccionado de -ciclopropileno-, -ciclobutileno- y -ciclopentileno-, R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁶ es -ciclopropileno- sustituido opcional y adicionalmente con 1-4 grupos seleccionados entre oxo, -F, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃. Aún más particularmente, R⁶ es ciclopropileno no sustituido.
40

En el 18º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares trece a diecisiete, R⁷ es fenilo, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente.
45

En el 19º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 13 a 17, R⁷ es un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁷ es heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-2 heteroátomos N, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

50 En el 20º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 13 a 17, R⁷ es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁷ es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos N, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

En el 21º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 18 a 20, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre -F, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃. Más preferiblemente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro y alquilo C₁-C₃.
55

En el 22º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 12, R⁴ está seleccionado de -O-CH(R⁶)-R⁹.

60 En el 23º aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 12, R⁴ es -B-(alqueno C₁-C₃)-CH(R⁸)-R⁹, en la que B es -O-, -NR¹- o -CH(R¹)- y R⁴ es H o alquilo C₁-C₃. Más preferiblemente, R⁴ es H.

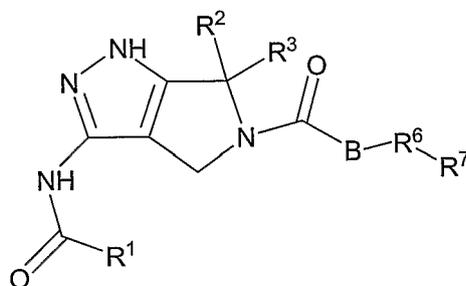
- En el 24° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 12, R^4 está seleccionado de $-N(R^1)CH(R^8)R^9$ y en la que R^1 es H o alquilo C_1-C_3 .
- 5 En el 25° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 12, R^4 está seleccionado de $-CH(R^1)-CH(R^8)-R^9$, y en la que R^1 es H o alquilo C_1-C_3 .
- En el 26° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente el particular aspecto 23, 24 o 25, R^1 es H.
- 10 En el 27° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 26, R^8 es $-(alquileo\ C_1-C_6)_m-NR^pR^q$, en la que cada uno de R^p y R^q es independientemente H o alquilo C_1-C_3 . Más particularmente, R^8 está seleccionado de $-CH_2-N-(CH_3)_2$, $-CH_2-NH-CH_3$ y $-CH_2-NH_2$.
- 15 En el 28° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 26, R^8 es $-(alquileo\ C_1-C_6)_m-NR^pR^q$, y en la que R^p y R^q , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado de heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 5-7 miembros, dicho anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C_1-C_3 y perfluoroalquilo C_1-C_3 .
- En el 29° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 28, R^9 es fenilo, y R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- 20 En el 30° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 28, R^9 es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos N, R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más preferiblemente, R^9 es piridinilo, y R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- En el 31° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 28, R^9 es heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-2 heteroátomos N, y R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- 25 En el 32° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 28, R^9 es cicloalquilo C_5-C_7 , y R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- 30 En el 33° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 28, R^9 es heterociclilo de 5-7 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- En el 34° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 22 a 33, R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -haluro, $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -hidroxilo, $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -CN, alquilo C_1-C_6 , perfluoroalquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -alcoxilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m-NH_2$, y $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -alquil C_1-C_6 amino). Más particularmente, R^9 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3 , perfluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 y oxo.
- 35 En el 35° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 1 a 12 y los aspectos particulares 29 a 34, R^4 es $-O-(alquileo\ C_1-C_3)_m-CH(R^{10})R^9$. Más particularmente, R^4 es $-O-CH(R^{10})R^9$. Aún más particularmente, R^{10} está seleccionado de alquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_6)_m$ -alcoxilo C_1-C_6 y $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{10} está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- 40 En el 36° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 1 a 12 y los aspectos particulares 29 a 34, R^4 es $-NR^t-(alquileo\ C_1-C_3)_m-CH(R^{10})R^9$. Más particularmente, R^4 es $-NR^t-CH(R^{10})R^9$. Aún más particularmente, R^t es H. Todavía más particularmente, R^{10} está seleccionado de alquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_6)_m$ -alcoxilo C_1-C_6 y $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{10} está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- 45 En el 37° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 1 a 12 y los aspectos particulares 29 a 34, R^4 es $-CHR^t-(alquileo\ C_1-C_3)_m-CH(R^{10})R^9$. Más particularmente, R^4 es $-CHR^t-CH(R^{10})R^9$. Aún más particularmente, R^t es H. Todavía más particularmente, R^{10} está seleccionado de alquilo C_1-C_6 , $-(alquileo\ C_1-C_6)_m$ -alcoxilo C_1-C_6 y $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -heterociclilo de 3-6 miembros, y R^{10} está opcionalmente sustituido adicionalmente.
- 50 En el 38° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R^2 es metilo no sustituido; R^3 es metilo no sustituido; R^1 está seleccionado del grupo constituido por alquilo C_1-C_8 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -fenilo, $-(cicloalquileo\ C_3-C_7)$ -fenilo, $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-(cicloalquileo\ C_3-C_7)$ -cicloalquilo C_3-C_{12} , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -carbociclilo C_3-C_{12} insaturado no aromático), $-(cicloalquileo\ C_3-C_7)$ -carbociclilo C_3-C_{12} insaturado no aromático) $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -heteroarilo de 5-10 miembros), $-(cicloalquileo\ C_3-C_7)$ -heteroarilo de 5-10 miembros), $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -heterociclilo de 3-10 miembros) y $-(cicloalquileo\ C_3-C_7)$ -heterociclilo de 3-10 miembros), y R^1 está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre el grupo constituido por alquilo C_1-C_3 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -cicloalquilo C_3-C_5 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m$ -heterociclilo de 3-6 miembros sustituido opcional y adicionalmente con 1-2 metilo, F, Cl, -CN, perfluoroalquilo C_1-C_3 , $-(alquileo\ C_1-C_3)_m-NH_2$, $-(alquileo\ C_1-C_3)_m-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-(alquileo\ C_1-C_3)_m-N$ (alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-(alquileo$
- 55
- 60

$C_{1-3}m$ -NH-(cicloalquilo C_{3-5}) -(alquileo $C_{1-3}m$)-OH, -(alquileo $C_{1-3}m$)-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquileo $C_{1-3}m$)-O-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileo $C_{1-3}m$)-C(O)-NH₂, -(alquileo $C_{1-3}m$)-C(O)-NH-(alquilo C_{1-4}) y -(alquileo $C_{1-3}m$)-C(O)-N(alquilo C_{1-4})(alquilo C_{1-4}).

5 En el 39° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R² es metilo no sustituido; R³ es metilo no sustituido; R¹ está seleccionado del grupo constituido por alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, -(alquileo C_{1-3})-fenilo, -(ciclopropileno)-fenilo, -piridinilo, -(alquileo C_{1-3})-piridinilo, -(ciclopropileno)-piridinilo, -pirimidinilo, -(alquileo C_{1-3})-pirimidinilo, -(ciclopropileno)-pirimidinilo, tiofenilo, -(alquileo C_{1-3})-tiofenilo, -(ciclopropileno)-tiofenilo, pirazolilo, -(alquileo C_{1-3})-pirazolilo, -(ciclopropileno)-pirazolilo, tetrahidrofuranoilo, -(alquileo C_{1-3})-tetrahidrofuranoilo, -(ciclopropileno C_{1-3})-tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, -(alquileo C_{1-3})-tetrahidropiranoilo, -(ciclopropileno C_{1-3})- tetrahidropiranoilo, morfolinilo, -(alquileo C_{1-3})-morfolinilo, -(ciclopropileno)-morfolinilo, imidazolilo, -(alquileo C_{1-3})-imidazolilo, -(ciclopropileno)-imidazolilo, tiazolilo, -(alquileo C_{1-3})-tiazolilo, -(ciclopropileno)-tiazolilo, isotiazolilo, -(alquileo C_{1-3})-isotiazolilo, -(ciclopropileno)-isotiazolilo, oxazolilo, -(alquileo C_{1-3})-oxazolilo, -(ciclopropileno)-oxazolilo, isoxazolilo, -(alquileo C_{1-3})-isoxazolilo, -(ciclopropileno)-isoxazolilo, benzotiofenilo, -(alquileo C_{1-3})-benzotiofenilo, -(ciclopropileno)-benzotiofenilo, benzotiazolilo, -(alquileo C_{1-3})-benzotiazolilo, -(ciclopropileno)-benzotiazolilo, dihidrobenzofuranilo, -(alquileo C_{1-3})-dihidrobenzofuranilo, (ciclopropileno)-dihidrobenzofuranilo, pirazinilo, -(alquileo C_{1-3})-pirazinilo y -(ciclopropileno)-pirazinilo, en la que R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre F, Cl, alquilo C_{1-3} , perfluoroalquilo C_{1-3} y alcoxilo C_{1-3} .

20 En el 40° aspecto particular de esta realización, y en combinación con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R² y R³ forman un grupo ciclopropileno no sustituido.

También se divulgan compuestos de fórmula II:



II

en la que:

B es -O-, -NR^t- o -CHR^t-, en la que R^t es H o alquilo C_{1-3} ;

25 R¹ está seleccionado de alquilo C_{1-8} , -(alquileo $C_{1-3}m$)-fenilo, -(cicloalquileo C_{3-5})-fenilo, -(alquileo $C_{1-3}m$)- (cicloalquilo C_{3-10}), -(alquileo $C_{1-3}m$)- (cicloalquenoilo C_{5-10}), -(alquileo $C_{1-3}m$)- (heterociclilo de 3-10 miembros), -(cicloalquileo C_{3-5})- (heterociclilo de 3-10 miembros), -(alquileo $C_{1-3}m$)- (heteroarilo de 5-12 miembros) y -(cicloalquileo C_{3-5})- (heteroarilo de 5-12 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre -(alquileo $C_{1-3}m$)-haluro, -(alquileo $C_{1-3}m$)-hidroxilo, -(alquileo $C_{1-3}m$)-CN, alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , -(alquileo $C_{1-3}m$)- (alcoxilo C_{1-6}), -(alquileo $C_{1-3}m$)-NH₂, -(alquileo $C_{1-3}m$)- (alquil C_{1-6} amino), -(alquileo $C_{1-3}m$)- (cicloalquilo C_{3-5}) y -(alquileo $C_{1-3}m$)- (heterociclilo de 3-5 miembros), y dicho cicloalquilo C_{3-5} y dicho heterociclilo de 3-5 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_{1-3} , perfluoroalquilo C_{1-3} y oxo;

30 cada uno de R² y R³ es independientemente alquilo C_{1-3} , o R² y R³, junto con el átomo de carbono al que están unidos R² y R³, forman un cicloalquileo C_{3-4} ;

35 R⁶ es un radical divalente seleccionado de ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y -(heterociclileno de 3-6 miembros)-, R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C_{1-3} , oxo y perfluoroalquilo C_{1-3} ;

40 R⁷ está seleccionado de fenilo, heteroarilo de 5 miembros, piridinilo, heteroarilo de 6 miembros que contiene 2-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, heteroarilo de 7-10 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, -perfluoroalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} amino, -OH, -NH₂ y -CN;

cada m es independientemente 0 o 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

45 También se divulgan aspectos de los compuestos de Fórmula II.

En el 1^{er} aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, B es -O-.

En el 2^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, B es -NR^t-.

Más particularmente, R^t es H. También más particularmente, R^t es alquilo C₁-C₃.

En el 3^{er} aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, B es -CHR^t-. Más particularmente, R^t es H. También más particularmente, R^t es alquilo C₁-C₃.

5 En el 4^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 3, R² es metilo, y R³ es metilo.

En el 5^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es alquilo C₁-C₈, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

10 En el 6^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es fenilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

En el 7^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(alquileno C₁-C₃)-fenilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

15 En el 8^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, en el que R¹ es -(cicloalquileno C₃-C₅)-fenilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

20 En el 9^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es heteroarilo de 5-10 miembros, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el heteroarilo de 5-10 miembros está seleccionado de piridinilo, tiofenilo, tiazolilo e imidazolilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

En el 10^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(alquileno C₁-C₃)-(heteroarilo de 5-10 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el heteroarilo de 5-10 miembros está seleccionado de piridinilo, tiofenilo, tiazolilo e imidazolilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

25 En el 11^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(cicloalquileno C₃-C₅)-(heteroarilo de 5-10 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el heteroarilo de 5-10 miembros está seleccionado de piridinilo, tiofenilo, tiazolilo e imidazolilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

30 En el 12^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(alquileno C₁-C₃)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el cicloalquilo C₃-C₁₀ está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

35 En el 13^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₀, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el cicloalquilo C₃-C₁₀ está seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

En el 14^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(alquileno C₁-C₃)-(cicloalqueno C₅-C₁₀), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

40 En el 15^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es cicloalqueno C₅-C₁₀, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

45 En el 16^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(alquileno C₁-C₃)-(heterociclilo de 3-10 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el heterociclilo de 3-10 miembros está seleccionado de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

50 En el 17^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es -(cicloalquileno C₃-C₅)-(heterociclilo de 3-10 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el heterociclilo de 3-10 miembros está seleccionado de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

En el 18^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 4, R¹ es heterociclilo de 3-10 miembros, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, el heterociclilo de 3-10 miembros está seleccionado de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

55 En el 19^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 18, R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, -OH, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquil C₁-C₃ amino y CN.

En el 20^o aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 19, R⁶ es ciclopropileno opcionalmente sustituido adicionalmente. Más

preferiblemente, R⁶ es ciclopropileno no sustituido.

En el 21° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 19, R⁶ es ciclobutileno opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R⁶ es ciclobutileno no sustituido.

5 En el 22° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 19, R⁶ es -(heterociclileno de 3-6 miembros)-, y R⁶ está opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R⁶ está seleccionado de aziridinilo, azitidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo, y R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Aún más preferiblemente, R⁶ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-4 grupos seleccionados entre -F, alquilo C₁-C₃ y oxo. Incluso aún más preferiblemente, R⁶ está seleccionado de aziridinilo no sustituido, azitidinilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido y piperidinilo no sustituido.

10 En el 23° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 19, R⁶ es ciclopentileno, y R⁶ está opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R⁶ es ciclopentileno no sustituido.

15 En el 24° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 23, R⁷ es fenilo, y R⁷ está opcionalmente sustituido. Más particularmente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.

20 En el 25° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 23, R⁷ es piridinilo, y R⁷ está opcionalmente sustituido. Más particularmente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.

25 En el 26° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 23, R⁷ es heteroarilo de 5 miembros, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.

30 En el 27° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 23, R⁷ es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 2-3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.

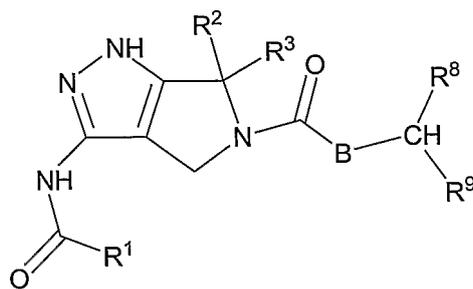
En el 28° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 23, R⁷ es heteroarilo de 7-10 miembros, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.

35 En el 29° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 2 a 23, R⁷ es heterociclilo de 3-12 miembros, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente. Más particularmente, R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre haluro, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃.

40 En el 30° aspecto particular de la realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R² es metilo; R³ es metilo; B es -O-, -NH- o -CH₂-; R¹ está seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, fenilo, -(alquileno C₁-C₃)-fenilo, -(ciclopropileno)-fenilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, -(alquileno C₁-C₃)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), heterociclilo de 3-10 miembros, -(alquileno C₁-C₃)-(heterociclilo de 3-10 miembros), -(ciclopropileno)-(heterociclilo de 3-10 miembros), heteroarilo de 5-12 miembros, -(alquileno C₁-C₃)-(heteroarilo de 5-12 miembros) y -(ciclopropileno)-(heteroarilo de 5-12 miembros), y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-6 grupos seleccionados entre F, Cl, hidroxilo, CN, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆ y -(alquileno C₁-C₃)_m-(alcoxilo C₁-C₆). Preferiblemente, R⁶ es ciclopropileno no sustituido o ciclopropileno sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre F, Cl, alquilo C₁-C₃ y perfluoroalquilo C₁-C₃. También preferiblemente, R⁷ está seleccionado del grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo de 4-7 miembros, y R⁷ está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre F, Cl, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃ y alcoxilo C₁-C₃.

50 En el 31° aspecto particular de esta realización, y en combinación con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R² y R³ forman un grupo ciclopropileno no sustituido.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula III.



III

en la que:

B es -O-;

5 R¹ está seleccionado de alquilo C₁-C₈, (heterociclilo de 3-10 miembros) y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente por 1-6 grupos seleccionados de haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, - (alcoxilo C₁-C₃), -NH₂, alquil C₁-C₃ amino);

cada R² es metilo y R³ es metilo;

R⁸ está seleccionado de -CH₂-N-(CH₃)₂, -CH₃-NH-CH₃ y -CH₂NH₂; y

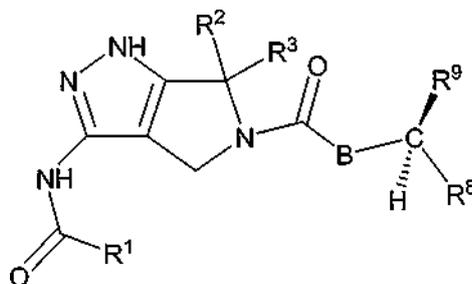
R⁹ es fenilo,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el 1^{er} aspecto particular de la presente realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, R¹ es alquilo C₁-C₆ y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

15 En el 2^o aspecto particular de la presente realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 1, R¹ es heterociclilo de 3-10 miembros y R¹ está opcionalmente sustituido. Más particularmente, el heterociclilo de 3-10 miembros está seleccionado de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo, y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente.

En el 3^{er} aspecto particular de la presente realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particular 1 a 2, el compuesto tiene la estereoquímica del compuesto de fórmula IIIa:

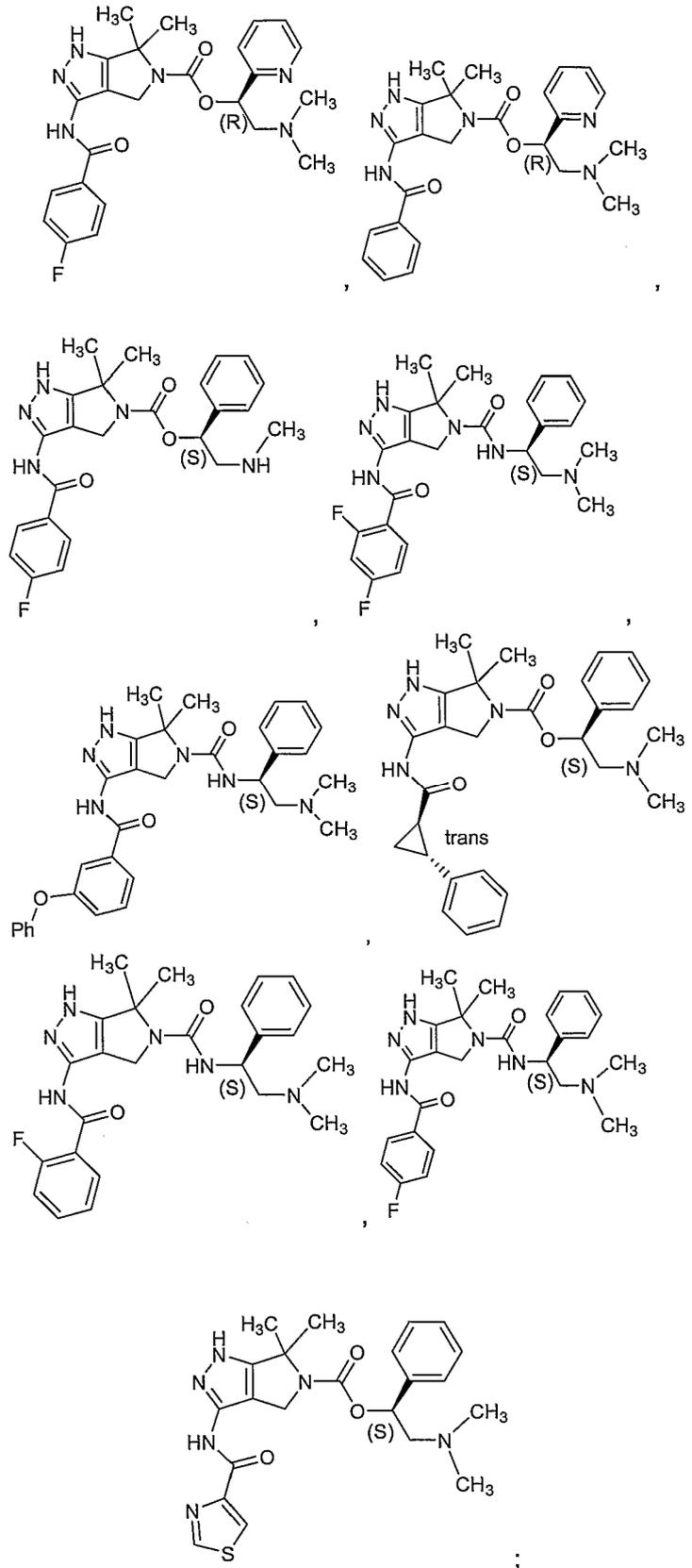


IIIa

20 En el 4^o aspecto particular de esta realización, y junto con cualquier otro aspecto particular no inconsistente, especialmente los aspectos particulares 1 a 3, el compuesto tiene un enriquecimiento enantiomérico del isómero enantiomérico de fórmula IIIa mayor del 80%. Preferiblemente, el compuesto tiene un enriquecimiento enantiomérico del isómero enantiomérico de fórmula IIIa mayor del 90%. Aún más preferiblemente, el compuesto tiene un enriquecimiento enantiomérico del isómero enantiomérico de fórmula IIIa mayor del 95%.

25

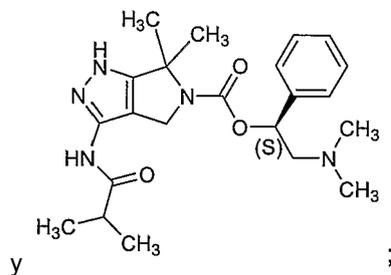
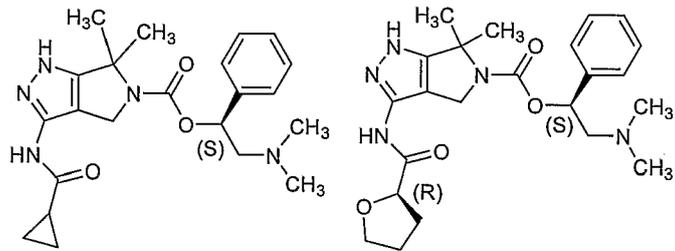
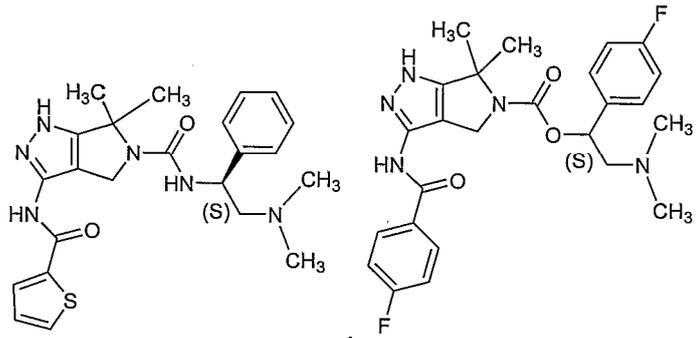
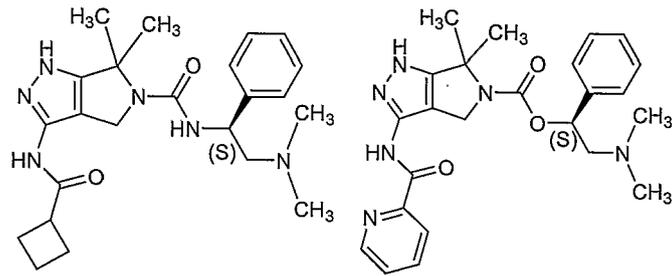
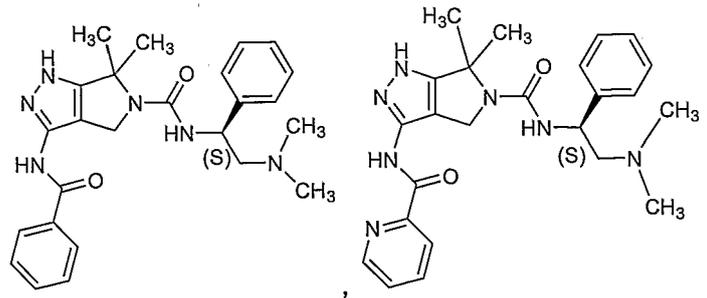
Se divulgan ompuestos seleccionados del grupo que consiste en



y

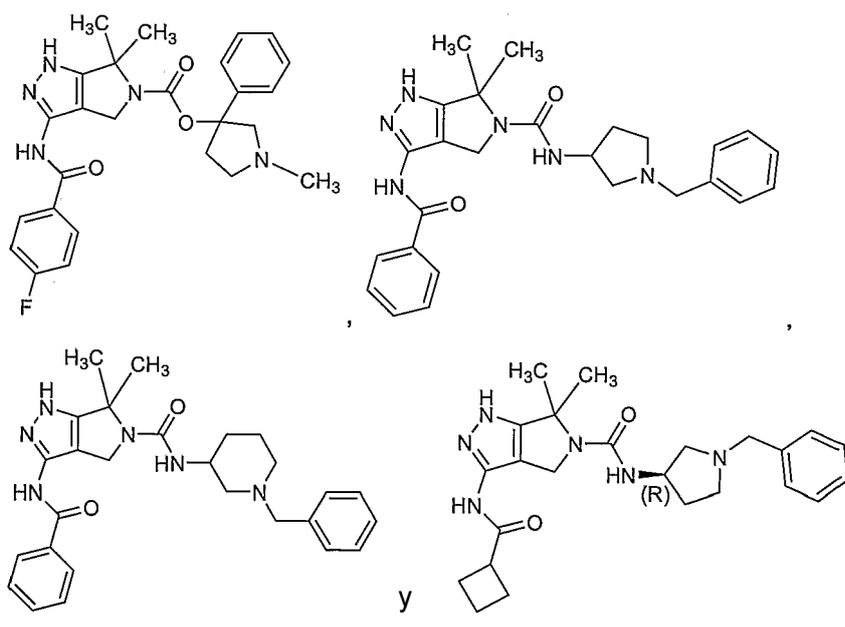
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulgan compuestos y compuestos de la invención seleccionados del grupo que consiste en



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Se divulgan compuestos y compuestos de la invención seleccionados del grupo que consiste en



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar al mamífero el compuesto la presente invención. Más particularmente, el crecimiento celular anormal es cáncer.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una patología de mamífero mediada por la actividad de proteína quinasa, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto, sal, hidrato o solvato de la invención. En un aspecto de esta realización, la patología de mamífero es el crecimiento de un tumor o la proliferación celular anormal.

En otra realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para modular la actividad de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto la proteína quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la invención. En un aspecto de esta realización, la proteína quinasa es una proteína quinasa PAK4.

En algunas realizaciones, los presentes contenidos proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas composiciones se describen a continuación.

En algunas realizaciones, los presentes contenidos proporcionan un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero cualquier compuesto o composición farmacéutica de los presentes contenidos.

En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del útero, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En algunas realizaciones, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, aunque sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende adicionalmente administrar al mamífero una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-tumorales, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transducción de señales, y agentes antiproliferativos, siendo dichas cantidades eficaces para tratar dicho crecimiento celular anormal. Dichas sustancias incluyen aquellas descritas en las Publicaciones PCT N° WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 y WO

00/38786, cuyas descripciones se incorporan a este documento por referencia en su totalidad.

Los ejemplos de agentes anti-tumorales incluyen inhibidores mitóticos, por ejemplo derivados alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vinorelbina, vindescina y vincristina; colquinas, alocolquina, halicondrina, N-benzoiltrimetil-
 5 metil éter del ácido colquínico, dolastatina 10, maistansina, rizoxina, taxanos tales como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-(dimetilamino)propil]glutamato (derivado de taxol), tiocolquicina, tritil cisteína, tenipósido, metotrexato, azatioprina, fluorouracilo, arabinósido de citoquinina, 2,2-difluorodesoxicidina (gemcitabina),
 10 adriamicina y mitamicina. Agentes alquilantes, por ejemplo cis-platino, carboplatino, oxiplatino, iproplatino, éster etílico de N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley o Asalex), ácido 1,4-ciclohexadien-1,4-dicarbámico, 2,5-bis(1-azirdinil)-3,6-dioxo-, éster dietílico (diaziquona), 1,4-bis(metanosulfonilo)butano (bisulfán o leucosulfán) clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorubicina, ciclodisona, dianhidroglactitol, fluorodopán, hepsulfam, mitomicina C, hicanteonemitomicina C, mitozolamida, diclorhidrato de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloropropil)-piperazina, piperazinadiona, pipobroman, porfiromicina, mostaza de espirohidantoína, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenomelamina, mostaza de nitrógeno de uracilo, clorhidrato de bis(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, agentes de nitrosoureas nitrosourea tales como ciclohexil-cloroetilnitrosourea, metilciclohexil-cloroetilnitrosourea 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitrosourea, bis(2-cloroetil)nitrosourea, procarbazona, dacarbazina, compuestos relacionados con mostaza de nitrógeno tales como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, clorambucilo, fosfato sódico de estramustina, estreptozoína, y temozolamida. Anti-metabolito del ADN, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, hidroxiurea, 2-[(3hidroxi-2-piridinil)metileno]-hidrazinacarbotoiamida, desoxifluorouridina, 5-hidroxi-2-formilpiridin tiosemicarbazona, alfa-2'-desoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidocolina, 5-azadesoxicidina, desoxiribósido de beta-tioguanina, ciclocitidina, guanazol, inosina glicodialdehído, macbecina II, pirazolimidazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodesoxiadenosina, inhibidores de timidilato sintasa tales como raltitrexed y pemetrexed disódico, clofarabina, floxuridina y fludarabina.

Antimetabolitos de ADN/ARN, por ejemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina y derivados de las mismas tales como ácido N-[2-cloro-5-[[[2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinil]-metil]amino]benzoil]-L-aspartico, ácido N-[4-[[[2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil)metil]amino]-benzoil]-L-aspartico, ácido N-[2-cloro-4-[[[2,4-diaminopterididil)metil]amino]benzoil]-L-aspartico, antifol de Baker soluble, dicloroalil lausona, brequinar, floraf, dihidro-5-azacitidina, metotrexato, sal tetrasódica del ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, pirazofurano, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina, y análogos tales como criptoficina-52 o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; proteínas, por ejemplo interferón; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo anti-andrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por dosificación simultánea, secuencias o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

Los agentes anti-angiogénesis incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II). Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicado el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicado el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaña N° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicado el 25 de junio de 1997), todas las cuales se incorporan a este documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad para inhibir MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Los ejemplos de inhibidores de MMP incluyen AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los siguiente compuestos: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclo-pentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclo-butil)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidropiran-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-amino]-propiónico; hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y hidratos de los mismos.

Ejemplos de inhibidores de transducción de señales incluyen agentes que pueden inhibir las respuestas de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos EGFR, anticuerpos EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); e inhibidores del receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.).

Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo en el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), y Patente de Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes inhibidores de EGFR incluyen, aunque sin limitación, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de Nueva York, Nueva York, EE.UU.), los compuestos CIT-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, Nueva Jersey, EE.UU.), y OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.), pueden combinarse también o co-administrarse con la composición. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), documento WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), Patente de Estados Unidos 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), Patente de Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), Patente de Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999), y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todas las cuales se incorporan a este documento por referencia en su totalidad. Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (Genentech, Inc. de South San Francisco, California); y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

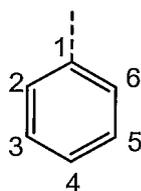
Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GN-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE.UU.) y **2b-1** (Chiron), pueden administrarse junto con la composición. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen aquellos descritos en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), documento WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), Patente de Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996), y Patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), cada uno de los cuales se incorpora a este documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención se describen también en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.348, presentada el 27 de enero de 1999, incorporándose ambas a este documento por referencia en su totalidad.

Otros agentes antiproliferativos que pueden usarse incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores de la tirosina quinasa receptora PDGFR, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999), y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000). Cada una de las anteriores solicitudes de patente y solicitudes provisionales de patente se incorporan a este documento por referencia en su totalidad.

Las composiciones de la invención pueden usarse también con otros agentes útiles para tratar el crecimiento celular anormal o cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, agentes capaces de potenciar respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno linfocito citotóxico 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes anti-proliferativos tales como otros inhibidores de la proteína farnesil transferasa. Los anticuerpos CTLA4 específicos que pueden usarse en la presente invención incluyen aquellos descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora a este documento por referencia en su totalidad.

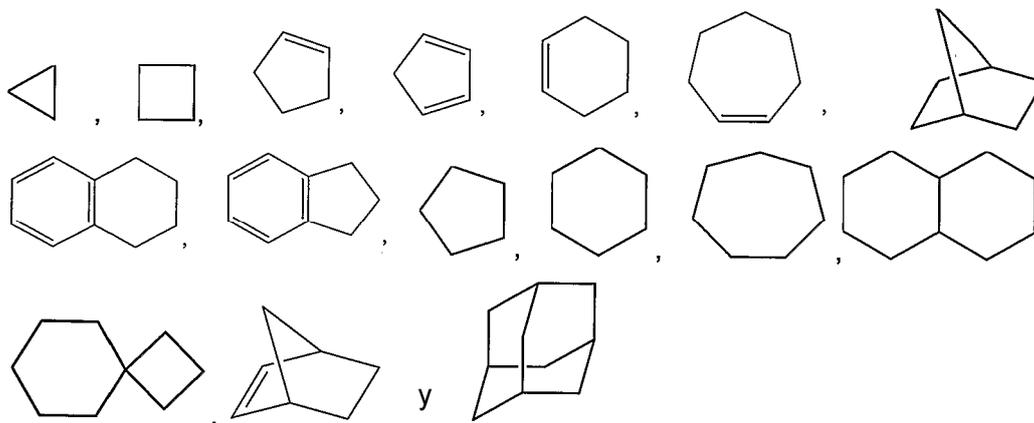
A menos que se indique en contra, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados analizados a continuación. Las variables definidas en esta sección, tales como R, X, n y similares, son para referencia dentro de esta sección únicamente, y no pretenden tener otro significado que pueda usarse fuera de esta sección de definiciones. Además, muchos de los grupos definidos en este documento pueden estar opcionalmente sustituidos. La lista en esta sección de definiciones de sustituyentes típicos es ejemplar y no pretende limitar los sustituyentes definidos en otra parte de esta memoria descriptiva y reivindicaciones.

Como se usa en este documento, el símbolo [- - - -] cuando se incorpora en la estructura química de un sustituyente significa que el átomo al que está unido [- - - -] es el punto de unión de dicho sustituyente a alguna posición en otra molécula. Por ejemplo, X en la molécula hipotética CH₃CH₂-X puede definirse como que X es



En dicho caso, la colocación de [- - -] unido a la posición numerada arbitrariamente C-1, significa que C-1 del anillo de fenilo está unido al carbono del metileno.

- 5 Los símbolos “”, cuando se usan juntos en una sola molécula sin indicación adicional de lo contrario, por ejemplo, el nombre químico o la descripción adjunta, indican simplemente la estereoquímica relativa de *trans* o *cis* cuando sea aplicable. El símbolo “”, usados juntos o por separado, junto con una indicación de los mismos que representa la estereoquímica absoluta, por ejemplo, una indicación de “S” o “R” en la estructura química correspondiente o en el nombre químico adjunto, indican la estereoquímica absoluta del centro quiral correspondiente.
- 10 Cuando se hace referencia a un diradical, por ejemplo, -O-CH₂- o -(alquileo C₁-C₃)-NH-, se entiende que cada extremo del diradical puede conectarse igualmente al otro resto. Por ejemplo, si K se define como A-L-B, y L es un diradical seleccionado de -O-CH₂- y -(alquileo C₁-C₃)-, se entiende que K está seleccionado, por lo tanto, entre A-O-CH₂-B, A-CH₂-O-B, y A-(alquileo C₁-C₃)-B. A y B en este documento se refieren a diferentes restos orgánicos.
- 15 "Alifático" se refiere a hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificados o cíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Los ejemplos de grupos alifático incluyen grupos alquilo, alqueno, alquino lineales, ramificados o cíclicos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, etc. Un grupo alifático puede estar opcionalmente sustituido con 1-6 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en un grupo alifático incluyen: heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, haluro, -NO₂, NH₂, NR², -CN, -COR, -COOR, -CONR², -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR², -SO₂NR², en las que R es H, alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros.
- 20 "Alquilo C₁-C₁₂" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquilo C₁-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquilo C₁-C₁₂ incluyen, aunque sin limitación, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros, haluro, -NO₂, -NR², -CN, -COR, -COOR, -CONR², -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, -SONR², -SO₂NR², en las que cada uno de R es independientemente -H, alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-12 miembros. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₁₂ incluyen, aunque sin limitación metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *neo*-pentilo, *sec*-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término
- 25 "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, o de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere específicamente a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquilo son iguales que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂.
- 30 "Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado cíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico y, cuando sea permisible, puede ser bicíclico o policíclico. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo cicloalquilo son iguales que los descritos para un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, nobornilo, adamantilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos.
- 35 "Carbociclilo no aromático" se refiere a un grupo de anillo monocíclico de 3 a 12 miembros todos carbono, un grupo de sistema de anillo todo de carbono bicíclico o multicíclico en el que uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces aunque ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de carbociclilo no aromático son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, nobornilo, adamantilo, y similares. Un carbociclilo no aromático puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos sustituyentes típicos son los mismos que aquellos del grupo alquilo, como se ha definido en este documento. Los ejemplos ilustrativos de carbociclilo no aromático son derivados de, aunque sin limitación, los siguientes:
- 40
- 45



"Carbociclilo no aromático insaturado" o "carbociclilo insaturado no aromático" se refieren ambos a un carbociclilo no aromático, como se ha definido en este documento, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono.

- 5 "Alquenilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Un grupo alquenilo C₂-C₁₂ puede tener uno o más puntos de insaturación (es decir, uno o más dobles enlaces carbono-carbono). En el caso de que el alquenilo C₂-C₁₂ tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquenilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquenilo C₂-C₁₂ son iguales que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂. Los ejemplos de alquenilo C₂-C₁₂ incluyen, aunque sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, *iso*-butenilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquenilo puede tener uno o más puntos de insaturación (es decir, uno o más dobles enlaces carbono-carbono). En el caso de que un grupo alquenilo tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquenilo son iguales que los descritos para a grupo alquilo C₁-C₁₂.

- 20 "Alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a -OR^c en la que R^c es alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ o (alquileno C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₁₂). Un "alcoxi C₁-C₁₂" o "alcoxilo C₁-C₁₂" se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido en este documento, en el que R^c tiene un total de 1 a 12 átomos de carbono.

"Alcoxialquilo" se refiere a un alquilo, como se ha definido en este documento, que está sustituido con al menos un grupo alcoxi como se ha definido en este documento. Un "alquil C₂-C₆ alcoxi" se refiere a un alquilalcoxi en el que el número total de carbonos del alquilo y sus sustituyentes alcoxi es de 2 a 6.

- 25 "Alquilamino" se refiere a -NR^pR^q en la que cada uno de R^p y R^q es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, (alquileno C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₁₂) con la condición de que R^p y R^q no sean ambos H. Un "monoalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se ha definido en este documento, en el que uno de R^p y R^q es H. Un "dialquilamino" se refiere a un grupo alquilamino, como se ha definido en este documento, en el que ninguno de R^p y R^q es H. Un "alquilamino C₁-C₁₂" se refiere a un grupo alquilamino que contiene de 1 a 10 átomos de carbono.

- 35 "Alquinilo C₂-C₁₂" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2-12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. En el caso de que el alquenilo C₂-C₁₂ tenga más de un doble enlace carbono-carbono, los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar conjugados o no conjugados. Un grupo alquinilo C₂-C₁₂ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquinilo C₂-C₁₂ son iguales que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂. Los ejemplos de alquinilo C₂-C₁₂ incluyen, aunque sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y similares, incluyendo las formas sustituidas de los mismos. Además, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 2 a 20 átomos de carbono, o de 2 a 12 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados en un grupo alquinilo son iguales que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂.

"Amino" se refiere a -NH₂.

- 45 "Ariilo C₆-C₁₀" se refiere a un anillo monocíclico o anillo policíclico todo de carbono de 6 a 10 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Un grupo ariilo C₆-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente. Los sustituyentes adecuados en un grupo ariilo C₆-C₁₀ son iguales que los descritos para un grupo alquilo C₁-C₁₂. Los ejemplos de ariilo C₆-C₁₀ incluyen, aunque sin limitación, fenilo y naftilo. Además, el término "ariilo" se refiere a un anillo monocíclico o anillo policíclico todo de carbono de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. El grupo ariilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de ariilo incluyen, aunque sin limitación, antraceno, fenantreno y perilenilo.

- 50 "Aralquilo" se refiere a alquilo, como se ha definido en este documento, que está sustituido con un grupo ariilo C₆-C₁₀

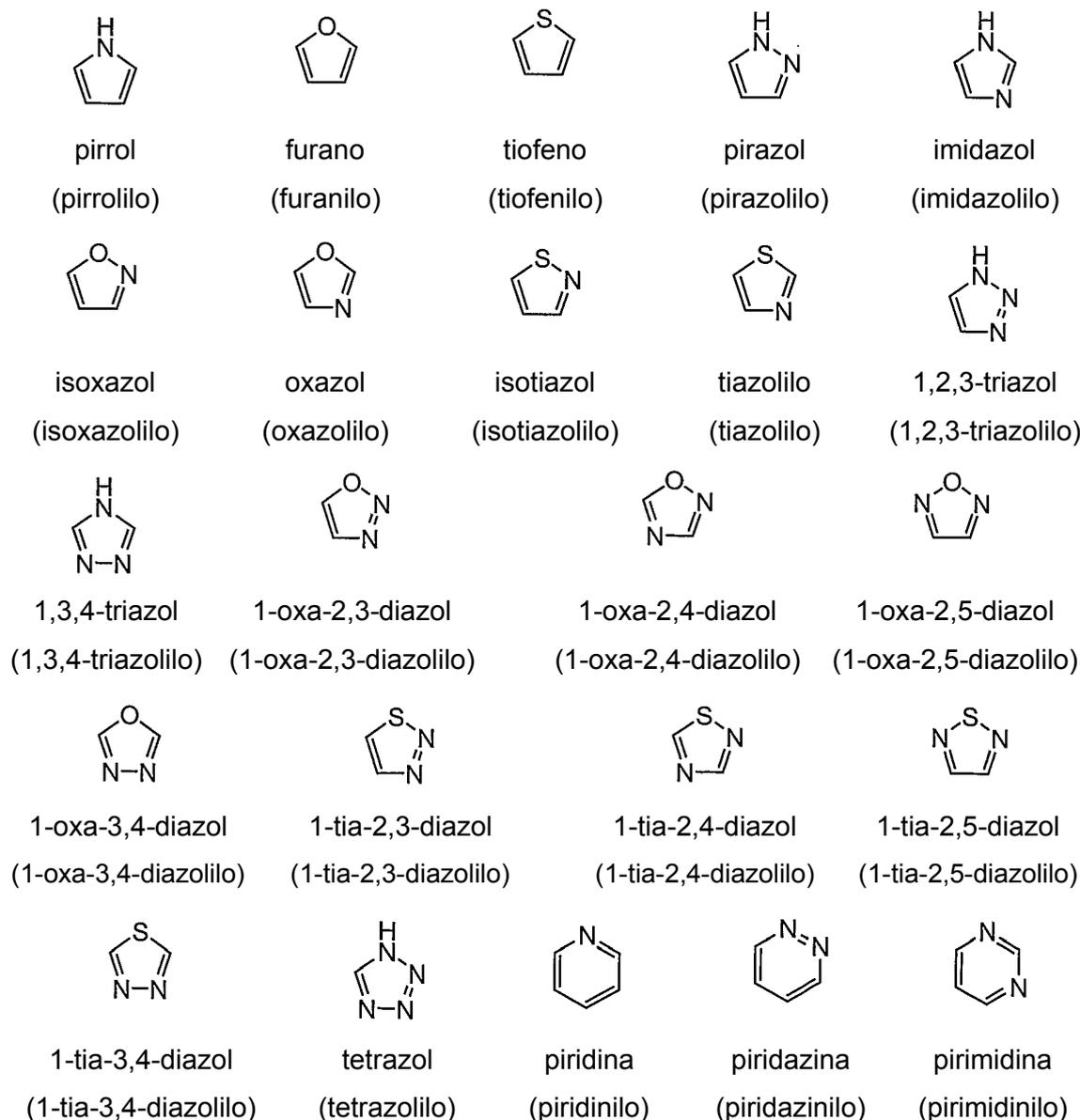
como se ha definido anteriormente; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{fenilo}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{fenilo}$, y similares y derivados de los mismos. Un aralquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se refiere a un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está sustituido con un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$.

5 Un grupo "heteroaralquilo" se refiere a alquilo, como se ha definido en este documento, que está sustituido con un grupo heteroarilo de 5-12 miembros; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{pirimidinilo}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{imidazolilo}$, y similares, y derivados de los mismos. Un heteroaralquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se refiere a un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está sustituido con un grupo heteroarilo de 5-12 miembros.

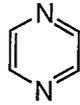
10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, y S, los átomos restantes en el anillo son C, y que tiene además un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo no sustituidos son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina, y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen heterociclilo de 3-10 miembros, alifático C_{1-12} , arilo de 6-10 miembros, haluro, $-\text{NO}_2$, NH_2 , NR^2 , $-\text{CN}$, $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CONR}^2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{SR}$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SONR}^2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2$, en la que R es un heterociclilo de 3-10 miembros, alifático C_{1-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros.

15 Un "heteroarilo farmacéuticamente aceptable" es uno que es suficientemente estable para unirse a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y que puede administrarse posteriormente a un paciente en necesidad del mismo.

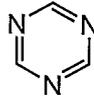
Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico típicos incluyen, aunque sin limitación:



(continuación)

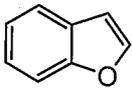


pirazina
(pirazini
lo)

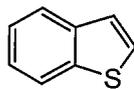


1,3,5-triazina
(triazinilo)

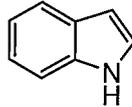
Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclico incluyen, aunque sin limitación:



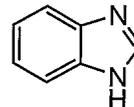
benzofurano
(benzofuranilo)



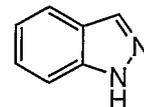
benzotiofeno
(benzotiofenilo)



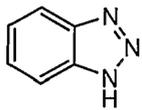
indol
(indolilo)



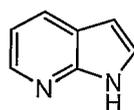
bencimidazol
(bencimidazolilo)



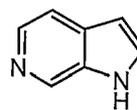
indazol
(indazolilo)



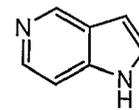
benzotriazol
(benzotriazolilo)



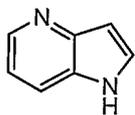
pirrolo[2,3-b]piridina
(pirrolo[2,3-
b]piridinilo)



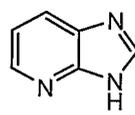
pirrolo[2,3-c]piridina
(pirrolo[2,3-
c]piridinilo)



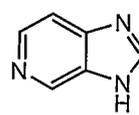
pirrolo[3,2-c]piridina
(pirrolo[3,2-
c]piridinilo)



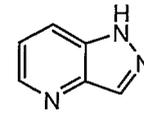
pirrolo[3,2-
b]piridina
(pirrolo[3,2-
b]piridinilo)



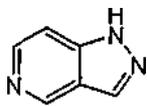
imidazo[4,5-
b]piridina
(imidazo[4,5-
b]piridinilo)



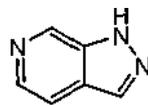
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-
c]piridinilo)



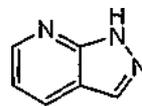
pirazolo[4,3-
d]piridina
(pirazolo[4,3-
d]piridinilo)



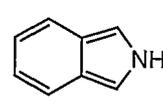
pirazolo[4,3-
c]piridina
(pirazolo[4,3-
c]piridinilo)



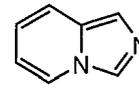
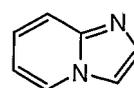
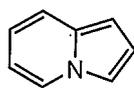
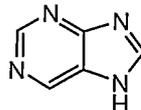
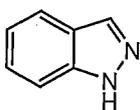
pirazolo[3,4-
c]piridina
(pirazolo[3,4-
c]piridinilo)



pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-
b]piridinilo)

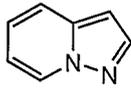


isoindol
(isoindolilo)



(continuación)

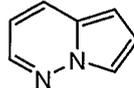
indazol
(indazolilo)



pirazolo[1,5-a]piridina
(pirazolo[1,5-a]piridinilo)

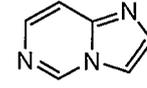
purina
(purinilo)

indolizina
(indolinilo)

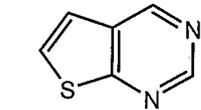


pirrolo[1,2-b]piridazina
(pirrolo[1,2-b]piridazinilo)

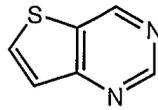
imidazo[1,2-a]piridina
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



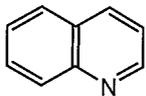
imidazo[1,2-c]pirimidina
(imidazo[1,2-c]pirimidinilo)



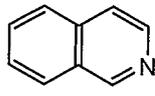
tienopirimidina
(tienopirimidinilo)



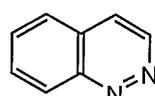
tienopirimidina
(tienopirimidinilo)



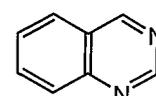
quinolina
(quinolinilo)



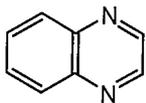
isoquinolina
(isoquinolinilo)



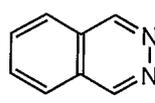
cinnolina
(cinnolinilo)



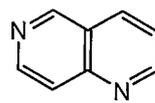
quinazolina
(azaquinazolina)



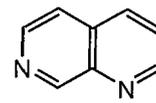
quinoxalina
(quinoxalinilo)



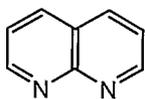
ftalazina
(ftalazinilo)



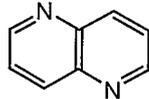
1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinilo)



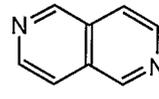
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



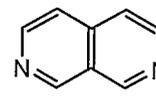
1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinilo)



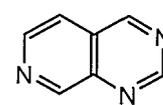
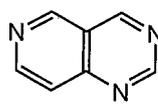
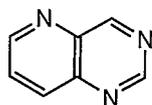
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinilo)



2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)

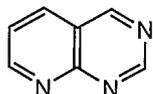


2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinilo)

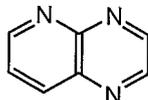


(continuación)

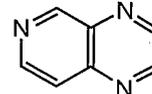
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



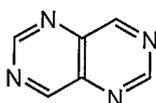
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



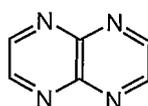
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



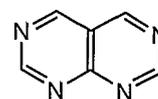
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



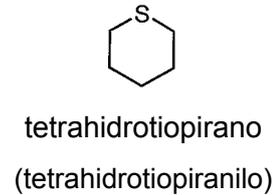
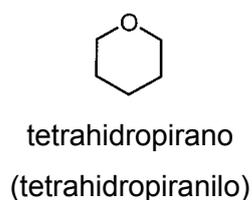
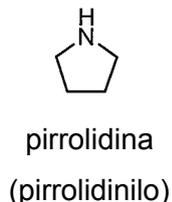
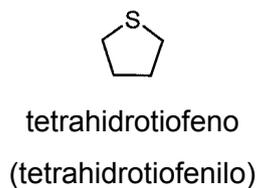
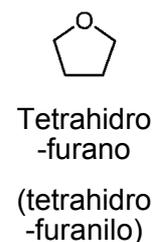
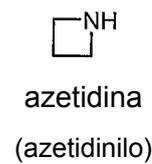
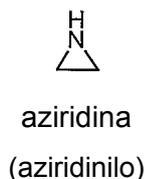
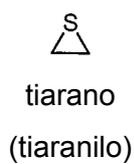
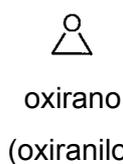
pirimido[5,4-d]pirimidina
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)

pirazino[2,3-b]pirazina
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)

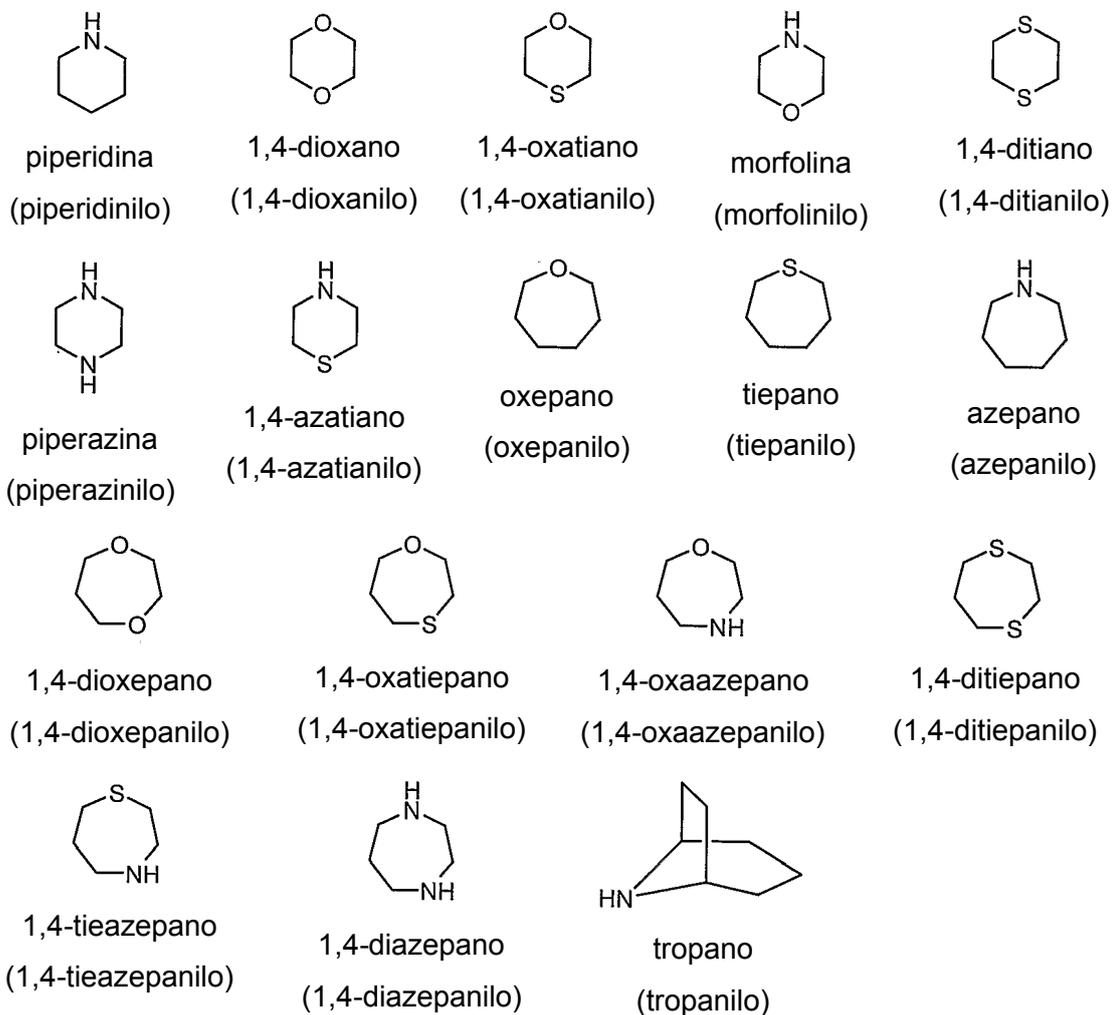
pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

- 5 "Heteroalíciclico" o "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O, y S. "Heteroalíciclico" o "heterociclilo" pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, "heteroalíciclico" o "heterociclilo" no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. "Heteroalíciclico" o "heterociclilo" puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes típicos incluyen, aunque sin limitación, alifático C₁-C₁₂, arilo de 6-10 miembros, haluro, -NO₂, NH₂, NR₂, -CN, -COR, -COOR, -CONR₂, -OH, -OR, -OCOR, -SR, -SOR, -SO₂R, en las que R es un alquilo C₁-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros.
- 10

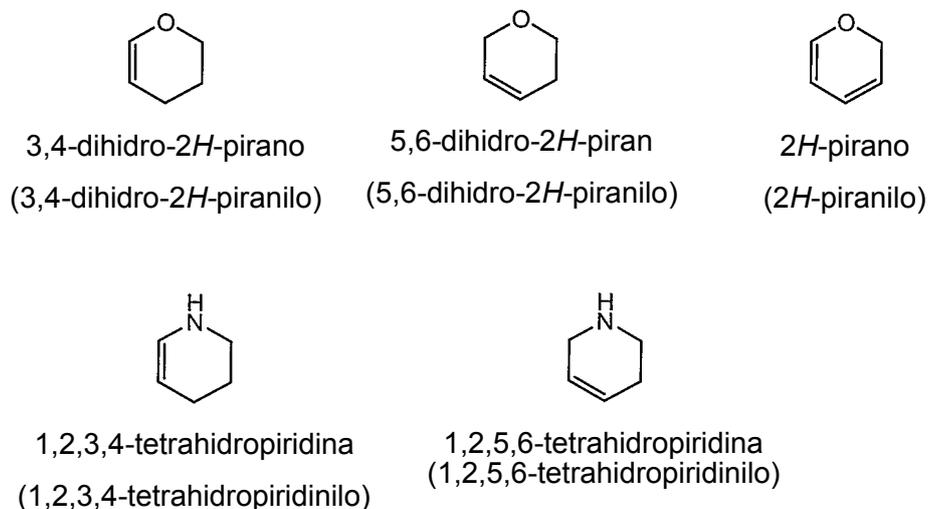
Los ejemplos de grupos heterociclilo saturados incluyen, aunque sin limitación:



(continuación)

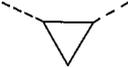


Ejemplos de grupos heterocíclico parcialmente insaturados incluyen, aunque sin limitación:



5 Un "diradical" se refiere a un grupo que tiene dos valencias disponibles y que está conectado adicionalmente a otros dos grupos. Los ejemplos de diradicales son, aunque sin limitación $-CH_2-$, $-O-$.

5 Cuando se añade "eno" después de "ilo" al final de cualquiera de los términos definidos anteriormente para formar un nuevo término, el nuevo término se refiere a un diradical formado retirando un átomo de hidrógeno del término original del que se deriva el nuevo término. Por ejemplo, un alquileno se refiere a un grupo diradical formado retirando un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo y un "metileno" se refiere a un radical divalente $-\text{CH}_2-$ derivado de retirar un átomo de hidrógeno del metilo. Más ejemplos de dichos diradicales incluyen, aunque sin limitación: alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, fenileno, heterociclileno, heteroarileno y (carbociclileno no aromático insaturado), que se derivan de alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo, heterocicilo, heteroarilo y (carbocicilo no

aromático insaturado), respectivamente. Por ejemplo, "ciclopropileno" se refiere tanto a  , como a .

10 Por ejemplo, "alquileno $\text{C}_1\text{-C}_2$ " se refiere a todos los siguientes: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$.

"Oxo" se refiere a una sustitución con doble enlace de oxígeno $=\text{O}$.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refieren ambos a $-\text{OH}$.

"Perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos sus átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor.

15 "Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterocicilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente aunque no necesariamente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterocicilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterocicilo no está sustituido con el grupo alquilo.

20 Cuando un grupo está "opcionalmente sustituido" u "opcionalmente sustituido adicionalmente" con algunos sustituyentes, significa que los átomos de hidrógeno de este grupo, excepto cuando el propio grupo es un hidrógeno, cuando sea permisible, están sustituidos con algunos sustituyentes. Por ejemplo, una definición de un grupo tal como "R es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y fenilo, y R está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, oxo y perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ", quiere decir que R es 1) H (cuando R es H, R no puede estar sustituido adicionalmente); 2) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ sustituido opcional y adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, oxo y perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y 3) fenilo sustituido opcional y adicionalmente con 1-3 grupos seleccionados entre -F y perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. La sustitución opcional del oxo no se aplica cuando R es fenilo porque ningún átomo sencillo del grupo fenilo posee dos átomos de hidrógeno a sustituir con oxo, es decir, un enlace $=\text{O}$.

30 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en este documento, o a sales fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

35 Como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológicamente/ farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca una irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

40 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

45 (1) sales de adición de ácidos, que pueden obtenerse por reacción de la base libre del compuesto precursor con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico y similares, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido (D) o (L) málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares; o

50 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se sustituye por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

"PK" se refiere a proteínas tirosina quinasa receptoras (RTK), no receptoras o tirosina quinasa "celulares" (CTK) y serina-treonina quinasas (STK).

55 "Modulación" o "modular" se refieren a la alteración de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK. En particular, modular se refiere a la activación de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, preferiblemente a la activación o inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK, dependiendo de la concentración del compuesto o sal al

que se expone la RTK, CTK o STK o, más preferiblemente, la inhibición de la actividad catalítica de las RTK, CTK y STK.

"Actividad catalítica" se refiere a la velocidad de fosforilación de tirosina bajo la influencia, directa o indirecta, de las RTK y/o las CTK o la fosforilación de serina y treonina bajo la influencia, directa o indirecta, de las STK.

5 "Poner en contacto" se refiere a reunir un compuesto de los presentes contenidos y una PK diana juntos de manera que el compuesto puede afectar a la actividad catalítica de la PK, directamente, es decir, interaccionando con la propia quinasa, o indirectamente, es decir, interaccionando con otra molécula de la que depende la actividad catalítica de la quinasa. Dicho "contacto" puede realizarse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, en una placa petri o similares. En un tubo de ensayo, la puesta en contacto puede implicar solo un compuesto y una PK de interés
10 o puede implicar células enteras. Las células pueden mantenerse también o cultivarse en placas de cultivo celular y ponerse en contacto con un compuesto en este entorno. En este contexto, la capacidad de un compuesto particular para afectar al trastorno relacionado con PK, es decir, la CI_{50} del compuesto, puede determinarse antes de intentar el uso de los compuestos *in vivo* con organismos vivos más complejos. Para células fuera del organismo, existen múltiples procedimientos, y los conocen bien los especialistas en la técnica, para poner en contacto las PK con los
15 compuestos incluyendo, aunque sin limitación, microinyección directa de células y numerosas técnicas de vehículo transmembrana.

"*In vitro*" se refiere a procedimientos realizados en un entorno artificial tal como por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o medio de cultivo.

20 "*In vivo*" se refiere a procedimientos realizados en un organismo vivo, tal como, sin limitación, un ratón, rata o conejo.

"Trastorno relacionado con PK", "trastorno dirigido por PK" y "actividad anormal de PK" se refieren todos a una afección caracterizada por una actividad catalítica inapropiada, es decir, por debajo, o más comúnmente por encima de lo normal, de PK, donde la PK particular puede ser una RTK, una CTK o una STK. La actividad catalítica inapropiada puede surgir como resultado de: (1) expresión de PK en células que normalmente no expresan PK, (2) aumento de la expresión de PK que conduce a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados,
25 o, (3) disminución de la expresión de PK que conduce a reducciones no deseadas en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobre-actividad de una PK se refiere a la amplificación del gen que codifica una PK particular o a la producción de un nivel de actividad de PK que puede correlacionarse con un trastorno en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (es decir, según aumenta el nivel de PK, aumenta la gravedad de uno o más de los síntomas del trastorno celular). La sub-actividad es, por supuesto, lo inverso, cuando la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno celular aumenta según disminuye el nivel de la actividad de PK.

30 "Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por PK y/o los síntomas relacionados con el mismo. Con respecto particularmente a cáncer, estos términos significan simplemente que la esperanza de vida de un individuo afectado con un cáncer aumentará o que uno o más de los síntomas de la enfermedad se reducirán.

35 "Organismo" se refiere a cualquier entidad viva compuesta al menos por una célula. Un organismo vivo puede ser tan sencillo como, por ejemplo, una sola célula eucariota o tan completo como un mamífero, incluyendo un ser humano.

40 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto a administrar que aliviará en algún grado uno o más de los síntomas del trastorno a tratar. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene al menos uno de los siguientes efectos:

- (1) reducir el tamaño del tumor;
- (2) inhibir (es decir, ralentizar en algún grado, preferiblemente detener) la metástasis del tumor;
- (3) inhibir en algún grado (es decir, ralentizar en algún grado, preferiblemente detener) el crecimiento del
45 tumor, y
- (4) aliviar en algún grado (o, preferiblemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

50 "Controlar" se refiere a observar o detectar el efecto de poner en contacto un compuesto con una célula que expresa una PK particular. El efecto observado o detectado puede ser un cambio en el fenotipo celular, en la actividad catalítica de una PK o un cambio en la interacción de una PK con una pareja de unión natural. Las técnicas para observar o detectar dichos efectos se conocen bien en la técnica. El efecto está seleccionado de un cambio o ausencia de cambio en un fenotipo celular, un cambio o ausencia de cambio en la actividad catalítica de dicha proteína quinasa o un cambio o ausencia de cambio en la interacción de dicha proteína quinasa con una pareja de unión natural en un aspecto final de esta invención.

55 "Fenotipo celular" se refiere a la apariencia exterior de una célula o tejido o a la función biológica de la célula o tejido. Los ejemplos, sin limitación, de un fenotipo celular son el tamaño de la célula, el crecimiento de la célula, la proliferación de la célula, la diferenciación de la célula, la supervivencia de la célula, apoptosis, y captación de nutrientes y uso. Dichas características fenotípicas pueden medirse por técnicas bien conocidas en la técnica.

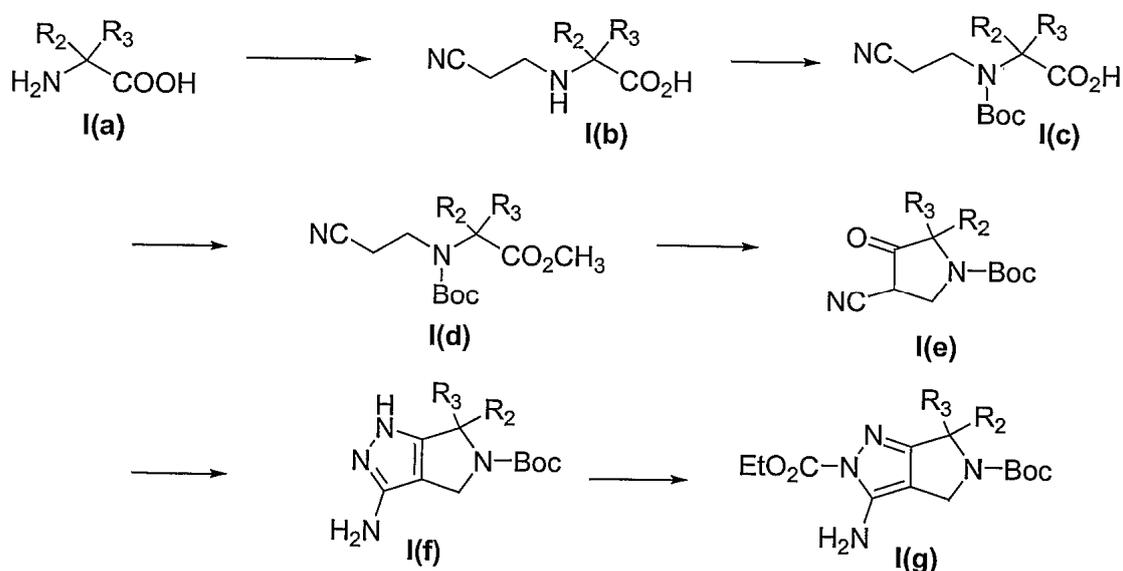
60 "Pareja de unión natural" se refiere a un polipéptido que se une a una PK particular en una célula. Las parejas de unión naturales pueden desempeñar un papel a la hora de propagar una señal en un procedimiento de transducción de señales mediado por PK. Un cambio en la interacción de la pareja de unión natural con la PK puede manifestarse por sí mismo como un aumento o disminución de la concentración del complejo PK/pareja de unión natural y, como resultado, un cambio observable en la capacidad de la PK para mediar en la transducción de señales.

Breve descripción del dibujo

La **Figura 1** muestra que un compuesto de la presente invención mostraba inhibición del crecimiento del tumor y retraso del crecimiento del tumor *in vivo* de xenoinjertos de carcinoma colorectal de HCT116 humano en ratones atímicos.

5 Descripción Detallada

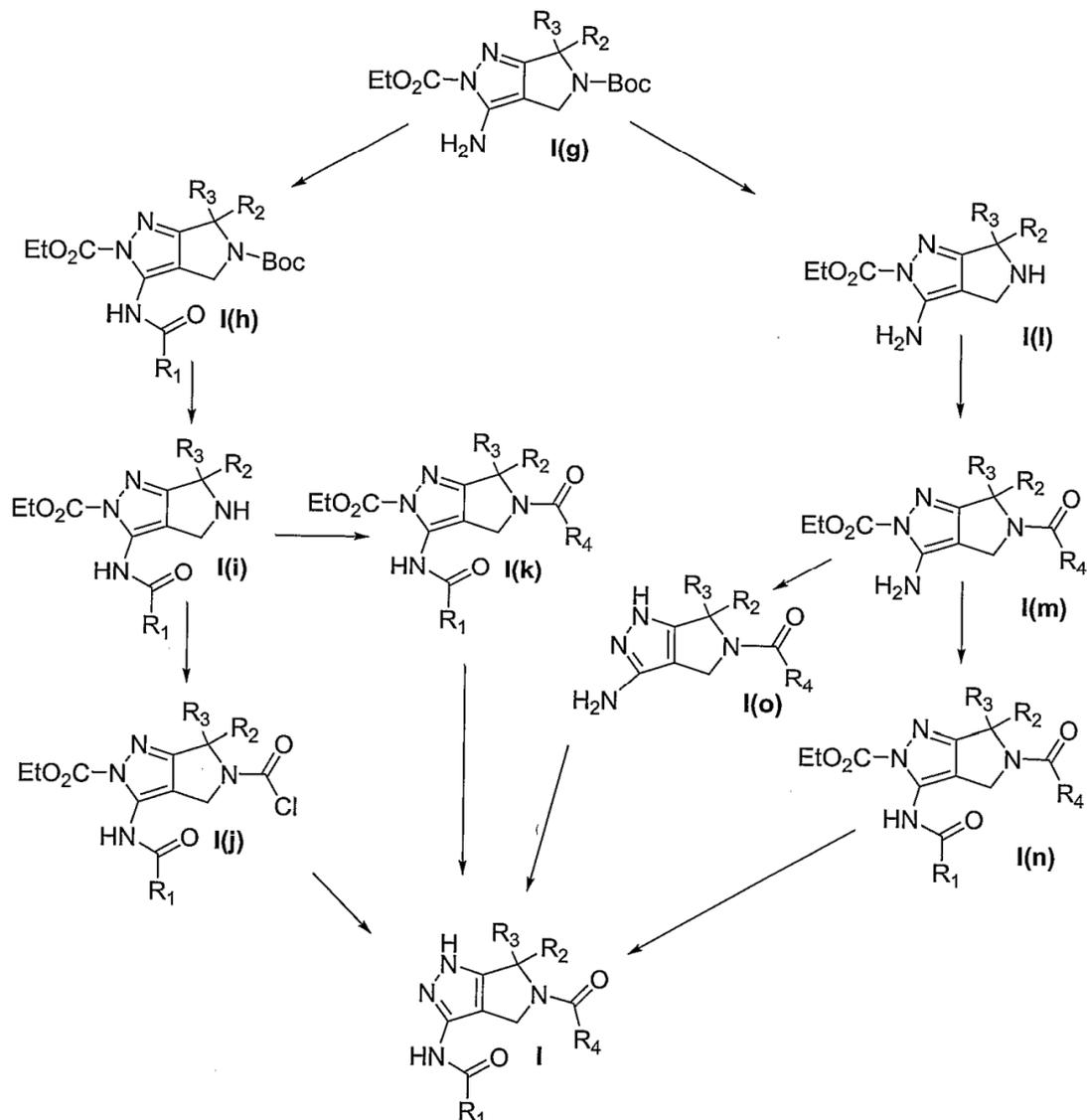
Los compuestos de fórmulas **I, II, III y IIIa** pueden prepararse siguiendo las vías sintéticas del Esquema 1 y Esquema 2. En el Esquema 1 y Esquema 2 y en las descripciones que les siguen, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-*tert*-butoxicarbonilo, DCM significa CH₂Cl₂, DIPEA (conocida también como base de Hunig) significa diisopropil etil amina, DMA significa dimetil amina, "DMF" significa dimetil formamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, Et significa -CH₂CH₃, "MTBE" significa metil t-butil éter, NMP significa 1-metil-2-pirrolidiona, TEA significa trietilamina, TFA significa ácido trifluoroacético, THF significa tetrahidrofurano. Aunque los esquemas 1 y 2 y la descripción se refieren al compuesto I, los esquemas 1 y 2 y la descripción son aplicables igualmente a los compuestos **II, III y IIIa**.

Esquema 1

15 El Esquema 1 ilustra la síntesis del intermedio **I(a)** usado para preparar compuestos de fórmula I. El grupo amino del aminoácido sustituido **I(a)** se alquila dando el compuesto **I(b)**. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(a)** con un agente de alquilación en presencia de una base. Un resto con doble enlace electrófilo activado se usa habitualmente como reactivo alquilante. Una condición de reacción típica de alquilación de **I(a)** con un resto con doble enlace electrófilo activado es tratar **I(a)** con el resto con doble enlace activado en presencia de una base fuerte. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(b)**. El grupo amino del compuesto **I(b)** se protege entonces con un grupo boc dando el compuesto **I(c)**. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(b)** con agente Boc en presencia de una base. Una condición típica es tratar el compuesto **I(b)** con (Boc)₂O en presencia de Me₄NOH en MeCN como disolvente. El grupo ácido carboxílico del compuesto **I(c)** se convierte entonces en un éster metílico del compuesto **I(d)**. Una condición típica para convertir el grupo ácido carboxílico en el grupo éster metílico es tratar **I(c)** con yoduro de metilo en DMF en presencia de una base. El compuesto **I(d)** experimenta entonces una condensación de aldol intramolecular dando el compuesto **I(e)**. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(d)** con una base fuerte en un disolvente aprótico. Una condición típica es tratar el compuesto **I(d)** con t-BuOK en tolueno. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(e)**. El compuesto **I(e)** experimenta entonces una ciclación 2+3 con un resto hidrazina para formar el compuesto **I(f)**. Una condición típica de la ciclación es calentar a reflujo el compuesto **I(e)** con hidrazina y ácido acético en EtOH. El nitrógeno del pirazol de la base libre del compuesto **I(f)** se acila después dando el compuesto **I(g)**. Una condición típica de la acilación es tratar el compuesto **I(f)** con cloro etil carbonato en THF.

Las condiciones sintéticas más detalladas para el compuesto **I(g)** del Esquema 1 pueden encontrarse en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0171357 y en la Publicación PCT WO 02/12242, cuya descripción se incorpora a el presente documento por referencia.

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra dos rutas mediante las cuales pueden prepararse los compuestos de fórmula I a partir del intermedio I(g). En la primera ruta del Esquema 2, el compuesto I(g) experimenta una reacción nucleófila con un resto R¹ electrófilo. Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o cualquier otra reacción que realiza una funcionalidad amina. Una condición de reacción de acilación típica es tratar el compuesto I(g) con un agente de acilación tal como R¹-COCl, en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA, en un disolvente tal como diclorometano. La mezcla de reacción se agita a entre 0°C y temperatura ambiente durante 12 horas. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto I(h). El grupo Boc en el nitrógeno de pirrol del compuesto I(h) se retira después dando el compuesto I(l). Esto puede realizarse típicamente tratando I(h) con un ácido fuerte. Una condición típica de reacción es tratar el compuesto I(h) con HCl 4 N en dioxano y DCM. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto I(i). El NH del pirrol del compuesto I(i) se acila después dando el cloroformiato I(j). Esto puede realizarse típicamente usando fosgeno, trifosgeno, o algún equivalente. Una condición típica de reacción es tratar I(i) con 2 equivalentes de trifosgeno en DCM a 0°C durante cuatro horas. El tratamiento básico suave posterior con NaHCO₃ saturado y purificación da el compuesto I(j). El compuesto I(j) se trata después con un resto R¹ nucleófilo. El nucleófilo puede ser un alcohol, amina o cualquiera de otras muchas funcionalidades que pueden reaccionar con el cloroformiato I(j). Una reacción típica implica tratar I(j) con un nucleófilo tal como 1,5 equivalentes de un alcohol en presencia de 2 equivalentes de base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como DME. La reacción se calienta a 80°C durante ocho horas y el disolvente se retira. Como alternativa, I(j) puede tratarse con 1,5 equivalentes de una amina en presencia de 1 equivalente de base tal como DIPEA en un disolvente tal como THF. El tratamiento posterior en un disolvente prótico tal como metanol en presencia de base tal como TEA seguido de purificación da el compuesto de fórmula I.

Como alternativa, el compuesto I(l) puede experimentar una reacción nucleófila con un resto R⁴ electrófilo para dar el compuesto I(k). La reacción nucleófila realizada para esta transformación puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora. Una reacción de acilación de I(l) dando I(k) se realiza tratando el compuesto I(l)

con un reactivo acilante en presencia de base. Una condición típica de reacción es mezclar el compuesto **I(l)** con un exceso de base, tal como DIPEA en DCM y añadir la solución resultante a un isocianato a 0°C. La reacción se agita durante 2 horas y el tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(k)**. El grupo protector éster etílico sobre el nitrógeno del pirazol del compuesto **I(k)** se retira dando el compuesto de fórmula I. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(k)** con una base. Una condición típica de reacción es calentar a reflujo el compuesto **I(k)** en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto de fórmula I.

En la segunda ruta del Esquema 2, el grupo Boc en el nitrógeno del pirrol se retira dando el compuesto **I(l)**. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(g)** con un ácido fuerte. Una condición típica de reacción es tratar el compuesto **I(g)** con HCl 4 N en dioxano y DCM. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(l)**. El compuesto **I(l)** puede experimentar después una reacción nucleófila con un R¹ electrófilo dando el compuesto **I(m)**. Como el grupo -NH₂ unido al pirazol en el compuesto **I(l)** es menos reactivo que el nitrógeno del pirrol de **I(l)**, la transformación de **I(l)** a **I(m)** puede realizarse sin proteger el grupo -NH₂ del pirazol del compuesto **I(l)**. La reacción nucleófila realizada para esta transformación puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación, aminación reductora. Se prefieren condiciones de reacción relativamente suaves para conseguir la reacción selectivamente. Una reacción de acilación de **I(l)** dando **I(m)** se realiza tratando el compuesto **I(l)** con un reactivo acilante en presencia de base. Una condición típica de reacción es mezclar el compuesto **I(l)** con exceso de base, tal como DIPEA en DCM y añadir la solución resultante a un isocianato a 0°C. La mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante aproximadamente dos horas y el tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(m)**.

El compuesto **I(m)** experimenta entonces una reacción nucleófila con un resto R¹ electrófilo. Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o cualquier otra de las muchas reacciones que puede realizar una funcionalidad amina. Una condición de reacción de acilación típica es tratar el compuesto **I(m)** con un agente de acilación tal como R¹-NCO en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA en un disolvente tal como diclorometano durante 2 horas. Como alternativa, **I(m)** puede tratarse con un agente de acilación tal como R¹-COOR, donde R es un grupo activante tal como p-nitrofenilo, en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA, en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(n)**. El grupo protector éster etílico en el nitrógeno del pirazol del compuesto **I(n)** se retira típicamente con una base dando el compuesto en forma de base libre I. Una condición típica de reacción es mezclar el compuesto **I(n)** con TEA en un disolvente prático tal como metanol seguido de purificación dando el compuesto de fórmula I.

Como alternativa, el grupo protector éster etílico en el nitrógeno del pirazol del compuesto **I(m)** se retira dando el compuesto en forma de base libre **I(o)**. Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(m)** con una base. Una condición típica de reacción es calentar a reflujo el compuesto **I(m)** en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(o)**. El compuesto **I(o)** experimenta después una reacción nucleófila con un resto R¹ electrófilo. Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o una de las muchas reacciones distintas que puede experimentar una funcionalidad amina. Una condición de reacción de acilación típica es tratar el compuesto **I(o)** con un agente de acilación tal como R¹-COCl, en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA en un disolvente tal como diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante cuatro horas y el tratamiento acuoso posterior y purificación da el compuesto de fórmula I.

A menos que se indique otra cosa, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos, y a solvatos, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros, y versiones marcadas isotópicamente de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos y sales de bases (incluyendo disales). Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, nafilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Se entiende que cuando una sal particular de un compuesto en forma de base libre B o una sal particular de un compuesto en forma de ácido libre A se describen en la presente invención, el correspondiente compuesto en forma de base libre B o compuesto en forma de ácido libre A se contempla también dentro de la presente invención. Tratar la sal del compuesto en forma de base libre B con una pequeña cantidad de K₂CO₃ acuoso seguido de la extracción de la solución acuosa con una gran cantidad de disolvente orgánico da normalmente el compuesto en forma de base libre B con un buen rendimiento. Si el compuesto en forma de base libre B es extremadamente soluble en agua, se recomienda usar un disolvente orgánico apropiado para disolver la sal seguido de adición de K₂CO₃ sólido. La filtración o cromatografía posterior normalmente da el compuesto en forma de base libre B. El compuesto en forma de ácido libre A puede obtenerse a partir de su sal siguiendo procedimientos similares.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse fácilmente mezclando juntos soluciones del compuesto y el ácido o base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar en la

solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Se incluyen también dentro del ámbito de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Se incluyen también complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Dentro del ámbito de la invención también están los polimorfos, profármacos e isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) de los compuestos de la invención.

Los derivados de los compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pero, cuando se administran a un paciente, pueden convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan 'profármacos'. Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en 'Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas descripciones se incorporan a el presente documento por referencia en su totalidad.

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, sustituyendo el hidrógeno con alquilo (C₁-C₈);

(ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, sustituyendo el hidrógeno con alcanoloximetilo (C₁-C₆); y

(iii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, sustituyendo uno o ambos hidrógenos con alcanilo (C₁-C₁₀).

Otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos de la invención pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueniilo, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede ocurrir isomería tautomérica ('tautomería'). Un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Dentro del ámbito de la invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que presentan más un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también las sales de adición de ácidos o sales de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencional bien conocidas por los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diaestereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un especialista en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma

enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% de isopropanol, típicamente del 2 al 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato da la mezcla enriquecida.

- 5 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10 La invención incluye también compuestos de la invención marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico encontrados normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , **13c** y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semi-vida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

20 Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los especialistas o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado en caso contrario.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

30 Los compuestos de la invención dirigidos al uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos cortos sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Puede usarse, para este propósito, el secado por frecuencia de microondas o radiofrecuencia.

35 Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación conjuntamente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán obvios para los especialistas en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

45 Administración Oral

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra directamente en el torrente circulatorio desde la boca.

50 Formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo las cargadas de líquido), chicles, multi- y nano-particulados, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

55 Formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

60 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón

5 glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 25% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 20% en peso de la forma de dosificación.

10 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades de cohesión a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

15 Los comprimidos pueden comprender también opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 5% en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 1% en peso del comprimido.

20 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascaran el sabor.

25 Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

30 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas pueden, de forma alternativa, granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido, o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; o encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

35 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

40 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encontrarán en Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de chicle para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las descripciones de estas referencias se incorporan a el presente documento por referencia en su totalidad.

Administración Parenteral

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

50 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente hasta un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución estéril no acuosa o como una forma seca en polvo a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

55 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

60 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse como un

sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

Administración Tópica

5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10) 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las descripciones de estas referencias se incorporan a el presente documento por referencia en su totalidad.

10 Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Administración Inhalada / Intranasal

20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solos, en forma de mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica, produciendo una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

25 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o ampliar la liberación del agente activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

30 Antes de usarse en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

35 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

40 Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

45 Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención deseadas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coalicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

50 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria global puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Administración rectal / intravaginal

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

60 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Administración Ocular

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de particulados o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones pueden administrarse también por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se sabe que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas habitualmente para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, pudiendo encontrarse ejemplos de las mismas en los documentos N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Dosificación

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico practicante. Sin embargo, una dosificación eficaz está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto supondría de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite del intervalo mencionado anteriormente pueden ser adecuados, mientras que en otros casos pueden usarse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, dividiéndose dichas dosis mayores típicamente en varias dosis más pequeñas para administración a lo largo del día.

Kit de partes

Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del ámbito de la invención que puedan combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, donde al menos una de ellas contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. De esta manera, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención y medios para guardar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es el conocido envase de tipo blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en diferentes intervalos de dosificación o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para fomentar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede estar provisto con un sistema recordatorio.

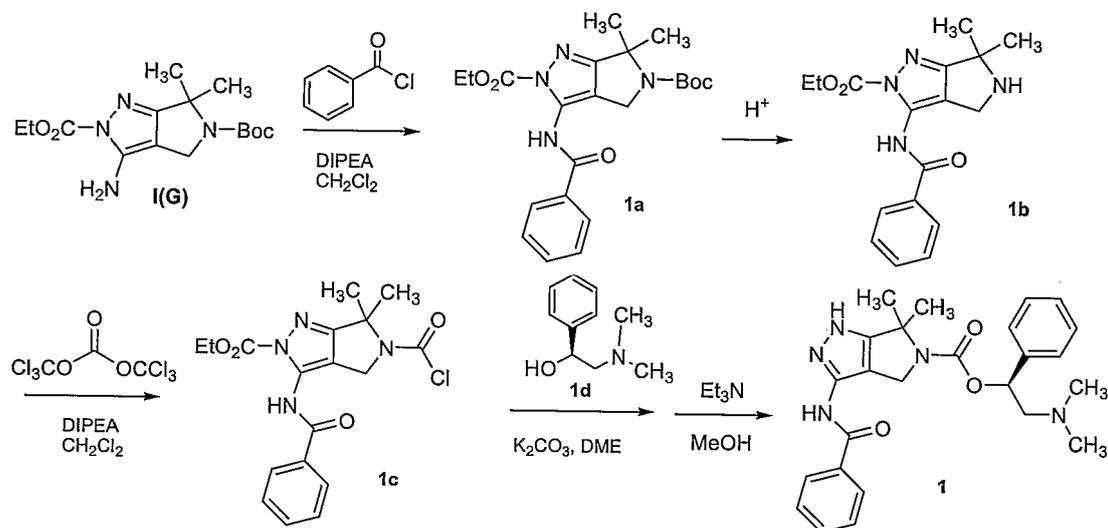
Ejemplos

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "BOC", "Boc" o "boc" se refiere a N-*tert*-butoxicarbonilo, "CBZ" se refiere a carbobenciloxi, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DCM" se refiere a diclorometano, "DIG" se refiere a diisopropilcarbodiimida, "DIPEA" o "DIEA" se refiere a diisopropil etil amina, DMA se refiere a N,N-dimetilacetamida, "DME" se refiere a 1,2-dimetoxietano, "DMF" se refiere a dimetil formamida, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DPPP" se refiere a 1,3-bis(difenilfosfino)propano, "HATU" se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "HBTU" se refiere a hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "HOAc" se refiere a ácido acético, "HOBt" se refiere a 1-hidroxibenzotriazol hidrato, "IPA" se refiere a alcohol isopropílico, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "LiHMDS" se refiere a bis(trimetilsilil)amiduro de litio, "MTBE" se refiere a metil t-butil éter, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidiona, "TEA" se refiere a trietilamina, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "TIPS" se refiere a triisopropilsilil- y "Trt" se refiere a trifenilmetil-.

Ejemplos específicos:

Ruta II (primero la cola)

Ejemplo de referencia 1: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.

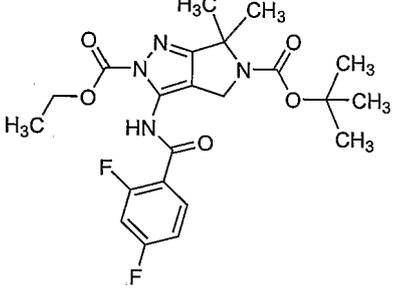
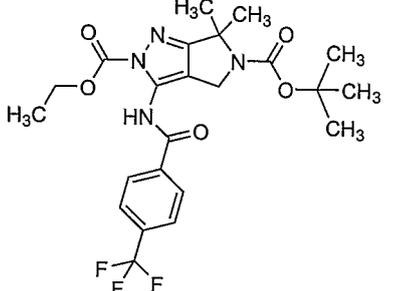
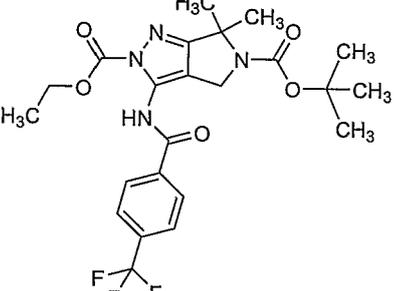
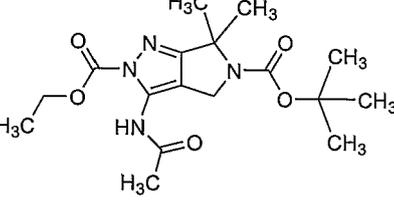
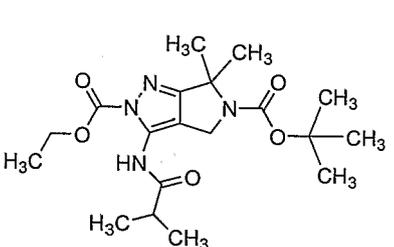


5 **Preparación del Compuesto 1a: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.**

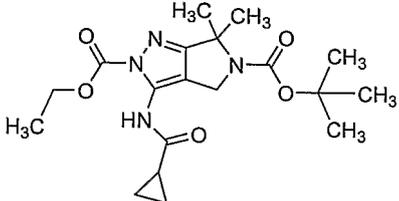
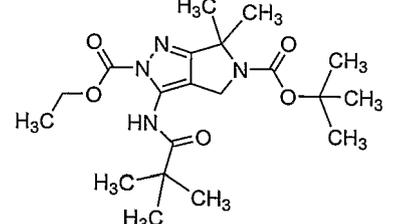
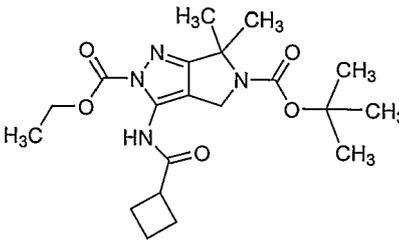
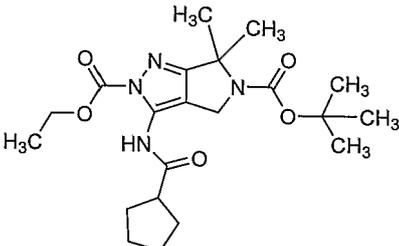
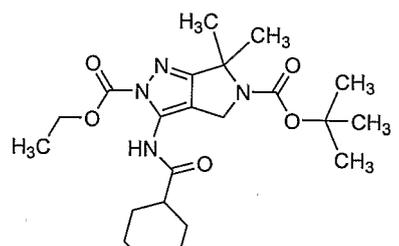
A una solución enfriada (0°C) y agitada de **I(g)** (12,0 g, 37,0 mmol) y DIPEA (13,0 ml, 74,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (5,75 g, 40,7 mmol) en diclorometano (50 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 75 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) dando la amida **1a** (15,0 g, 95,0%) en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 - 1,56 (m, 12 H) 1,69 (s, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 4,58 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 4,74 (s, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 7,44 - 7,64 (m, 3 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 10,97 - 11,11 (m, 1 H).

Estructura y Nº de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
<p>2a</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,44 - 1,58 (m, 12 H) 1,68 (s, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 4,58 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,72 (s, 1 H) 4,77 (s, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 2 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H) 11,01 (d, J = 24,68 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 447,5.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 94% a partir de I(g) y cloruro de 4-fluoro benzoilo. Recristalizado en acetato de etilo y hexano.</p>
<p>3a</p>	<p>3-[(2-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,43 - 1,57 (m, 12 H) 1,69 (s, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 4,59 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 4,73 (s, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 7,20 (dd, J = 7,54, 4,52 Hz, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 7,50-7,61 (m, 1 H) 8,08 - 8,20 (m, 1 H) 11,34 (dd, J = 17,71, 13,19 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 447,6.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 91% a partir de I(g) y cloruro de 2-fluoro benzoilo.</p>

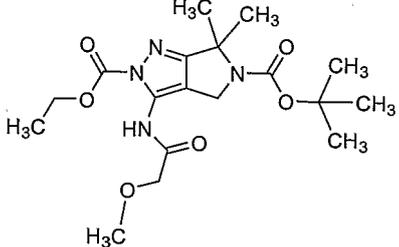
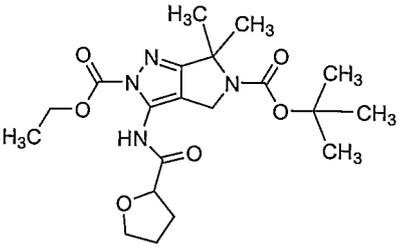
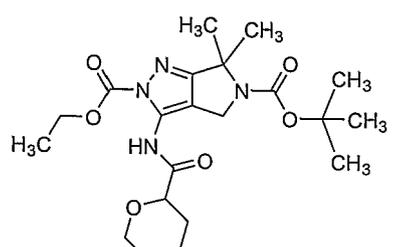
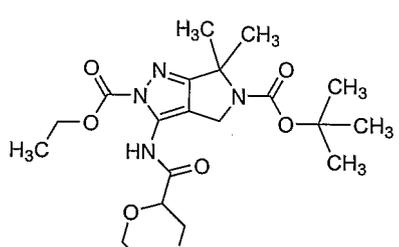
(continuación)

 <p>4a</p>	<p>3-[(2,4-difluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,44 - 1,57 (m, 12 H) 1,69 (s, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 4,58 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 4,72 (s, 1 H) 4,77 (s, 1 H) 6,89 - 7,00 (m, 1 H) 7,04 (t, J = 8,19 Hz, 1 H) 8,12 - 8,25 (m, 1 H) 11,29 (dd, J = 18,46, 13,00 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 465,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 91% a partir de I(g) y cloruro de 2,4-difluoro benzoilo. Recristalizado en hexano.</p>
 <p>5a</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)benzoyl]amino]pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,45 - 1,60 (m, 12 H) 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 4,61 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 4,75 (s, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 7,74 - 7,87 (m, 2 H) 8,00 - 8,10 (m, 2 H) 11,15 (d, J = 25,06 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 497,5.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 72% a partir de I(g) y cloruro de 4-trifluorometil benzoilo.</p>
 <p>6a</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[piridin-2-ilcarbonyl]amino]pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1,38 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,46 (d, J = 5,46 Hz, 9 H) 1,60 (d, J = 4,90 Hz, 6 H) 4,47 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 4,61 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 8,09 (t, J = 7,72 Hz, 1 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,75 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 12,10 (d, J = 5,84 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 430,5.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 93% a partir de I(g) y cloruro de 2-piridil carbonilo.</p>
 <p>7a</p>	<p>3-(acetilamino)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-<i>d</i>₆) δ: 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,42-1,45 (m, 9 H), 1,56 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 2,12-2,13 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 4,36-4,43 (m, 4 H), 10,15 (s, 1 H). CLEM [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 367.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 54% a partir de I(g) y cloruro de acetilo</p>
 <p>8a</p>	<p>3-(isobutirilamino)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-<i>d</i>₆) δ: 1,11 (d, J = 7,1 Hz, 6 H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,43 (s), 1,46 (s) 9 H juntos], [1,57 (s), 1,58 (s) 6 H juntos], 2,70 (quint de d, $J_{\text{quint}} = 6,8$ Hz, $J_{\text{d}} = 3,5$ Hz, 1 H), [4,48 (s), 4,43 (s) 2 H juntos], 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 10,12 (s, 1 H).</p> <p>Anál. ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 395,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 94% a partir de I(g) y cloruro de isobutirilo.</p>

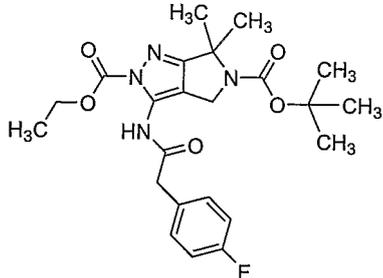
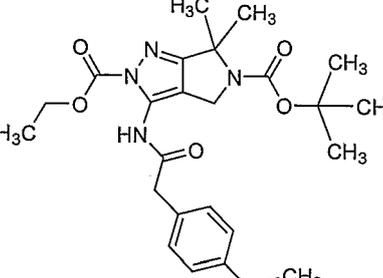
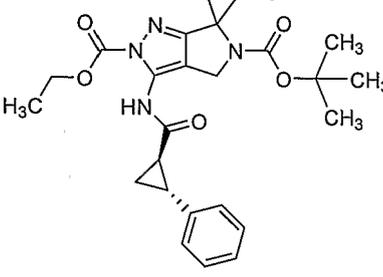
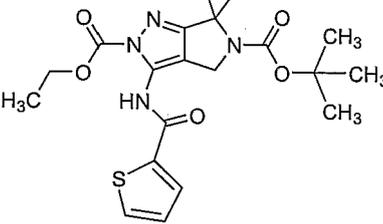
(continuación)

<p>9a</p> 	<p>3-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 0,85 (m, 4 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,42 (s), 1,45 (s) 9 H juntos], [1,55 (s), 1,57 (s) 6 H juntos], 1,99 (m, 1 H), [4,32 (s), 4,36 (s) 2 H juntos], 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 10,41 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 393,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 95% a partir de I(g) y cloruro de carbonilo ciclopropano.</p>
<p>10a</p> 	<p>3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,21 (s, 9 H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,43 (s), 1,46 (s) 9 H juntos], [1,56 (s), 1,58 (s) 6 H juntos], [4,43 (s), 4,47 (s) 2 H juntos], 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), [10,21 (s), 10,25 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 353,2.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 95% a partir de I(g) y cloruro de trimetilacetilo.</p>
<p>11a</p> 	<p>3-[(ciclobutilcarbonyl)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (DMSO-d_6) 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,43-1,46 (m, 9 H), 1,56 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,90-1,99 (m, 1 H), 2,13-2,21 (m, 4 H), 3,29-3,37 (m, 1 H), 4,38-4,44 (m, 4 H), 9,98 (s, 1 H). CLEM [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 407.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 70% a partir de I(g) y cloruro de ciclobutanocarbonilo.</p>
<p>12a</p> 	<p>3-[(ciclopentilcarbonyl)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,43 (s), 1,45 (s) 9 H juntos], 1,53 (m, 1 H), [1,56 (s), 1,57 (s) 6 H juntos], 1,65 (m, 5 H), 1,85 (m, 2 H), 2,90 (m, 1 H), [4,38 (s), 4,42 (s) 2 H juntos], 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 10,11 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 421,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 98% a partir de I(g) y cloruro de ciclopentanocarbonilo.</p>
<p>13a</p> 	<p>3-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,21-1,39 (m, 5 H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,43 (s), 1,45 (s) 9 H juntos], [1,55 (s), 1,57 (s) 6 H juntos], 1,61 (m, 1 H), 1,71 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 4,42 (m, 4 H), 10,11 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 435,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 94% a partir de I(g) y cloruro de ciclohexanocarbonilo.</p>

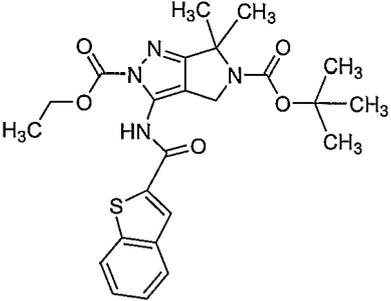
(continuación)

 <p>14a</p>	<p>3-((metoxiacetil)amino)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,42 (s), 1,46 (s) 9 H juntos], [1,57 (s), 1,58 (s) 6 H juntos], 3,41 (s, 3 H), [4,06 (s), 4,07 (s) 2 H juntos], 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), [4,46 (s), 4,49 (s) 2 H juntos], [10,65 (s), 10,67 (s) 1 H juntos]. Anál. (C₁₈H₂₈N₄O₆) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 397,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 84% a partir de I(g) y cloruro de metoxiacetil.</p>
 <p>15a</p>	<p>6,6-dimetil-3-((tetrahydrofurano-2-ilcarbonyl)amino)pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,43 (s), 1,45 (s) 9 H juntos], 1,58 (dd, J = 2,8, 6,6 Hz, 6 H), 1,86 (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,45 (m, 5 H), 10,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). Anál. (C₂₀H₃₀N₄O₆) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 423,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 82% a partir de I(g) y cloruro de tetrahydro-furan-2-carbonilo.</p>
 <p>16a</p>	<p>6,6-dimetil-3-((tetrahydro-2H-piran-2-ilcarbonyl)amino)pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,37 (m, 1 H), [1,42 (s), 1,45 (s) 9 H juntos], 1,52 (m, 3 H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,80 (m, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 3,54 (t de d, J_d = 10,8, J_d = 3,3 Hz, 1 H), 4,02 (m, 2 H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,46 (m, 2 H), 10,71 (d, J = 6,8 Hz, 1 H). Anál. (C₂₁H₃₂N₄O₆+0,1EtOAc) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 437,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 100% a partir de I(g) y cloruro de tetrahidropiran-2-carbonilo.</p>
 <p>17a</p>	<p>6,6-dimetil-3-((4-metilmorfolin-2-il)carbonyl)amino)pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,43 (s), 1,45 (s) 9 H juntos], 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 1,96 (t, J = 10,6 Hz, 1 H), 2,05 (t de d, J_d = 11,4, J_d = 3,0 Hz, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,60 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 3,97 (t de d, J_d = 10,9, J_d = 2,0 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 4,42 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,48 (d, J = 13,9 Hz, 2 H), 10,75 (s, 1 H). Anál. (C₂₁H₃₃N₅O₆) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 452,1.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 29% a partir de I(g) y cloruro de 4-metil-morfolina-2-carbonilo.</p>

(continuación)

 <p>18a</p>	<p>3-((4-fluorophenyl)acetil)amino)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (CDCl_3) δ: [1,41 (t, J = 7,1 Hz), 1,42 (t, J = 7,1 Hz) 3 H juntos], [1,47 (s), 1,51 (s) 9 H juntos], [1,63 (s), 1,69 (s) 6 H juntos], [3,69 (s), 3,70 (s) 2 H juntos], [4,46 (c, J = 7,1 Hz), 4,47 (c, J = 7,1 Hz), 2 H juntos], [4,61 (s), 4,65 (s) 2 H juntos], 7,08 (m, 2 H), 7,28 (m, 2 H), [9,98 (s), 10,11 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5 + 0,15\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, F. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 461,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 88% a partir de 1(g) y cloruro de (4-fluoro-fenil)-acetilo.</p>
 <p>19a</p>	<p>3-((4-metoxifenil)acetil)amino)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (CDCl_3) δ: [1,40 (t, J = 6,8 Hz), 1,41 (t, J = 7,1 Hz) 3 H juntos], [1,47 (s), 1,51 (s) 9 H juntos], [1,63 (s), 1,69 (s) 6 H juntos], [3,65 (s), 3,67 (s) 2 H juntos], 3,81 (s, 3 H), [4,45 (c, J = 7,1 Hz), 4,46 (c, J = 7,1 Hz), 2 H juntos], [4,61 (s), 4,65 (s) 2 H juntos], 6,91 (m, 2 H), 7,22 (m, 2 H), [9,94 (s), 10,07 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 473,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 81% a partir de 1(g) y cloruro de (4-metoxi-fenil)-acetilo.</p>
 <p>20a</p>	<p>6,6-dimetil-3-((trans-2-fenilciclopropil)carbonil)amino)pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ: 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,38 (m, 1 H), [1,43 (s), 1,46 (s) 9 H juntos], 1,50 (m, 1 H), 1,57 (dd, J = 10,0, 6,6 Hz, 6 H), 2,44 (m, 2 H), [4,37 (s), 4,41 (s) 2 H juntos], 4,39 (c, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,19 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 10,50 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 469,4.</p> <p>Procedimiento de 1a: preparado con un rendimiento del 91% a partir de 1(g) y cloruro de trans-2-fenil-1-ciclopropano carbonilo.</p>
 <p>97a</p>	<p>6,6-dimetil-3-((2-tienilcarbonil) amino)pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,45 (t, 12 H), 1,67 (d, 6 H), 4,53 (c, J = 7,16 Hz, 2 H), 4,67 (d, 2 H), 7,05 - 7,17 (m, 1 H), 7,51 - 7,67 (m, 2 H), 10,87 (d, 1 H)</p> <p>Procedimiento de 1a.</p>

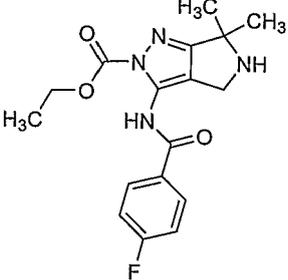
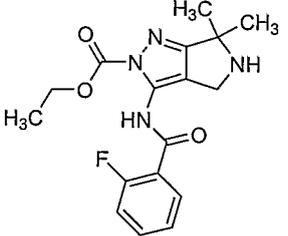
(continuación)

 <p>99a</p>	<p>3-[(1-benzotien-2-ilcarbonil)amino]-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-terc-butil-2-etilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,46 - 1,55 (m, 12 H) 1,72 (d, 6 H) 4,61 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,75 (d, 2 H) 7,39 - 7,53 (m, 2 H) 7,83 - 7,97 (m, 3 H) 11,08 (d, 1 H).</p> <p>Procedimiento de 1a:</p>
---	--

Preparación del Compuesto 1b: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

- 5 A una suspensión agitada del intermedio **1a** (15,0 g, 35,0 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de HCl 4 M en hexano (44 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un residuo y se agitó con hexano (250 ml) durante 10 min. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano (100 ml) y se secó al vacío a 40°C durante 15 h dando la sal diclorhidrato de la amina **1b** (13,5 g, 96,4%), un sólido blanquecino. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 1,67 (s, 6 H) 4,47 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,59 10 (s, 2 H) 7,55 - 7,74 (m, 3 H) 7,92 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 10,23 (s, 2 H) 10,93 (s, 1 H).
- 10

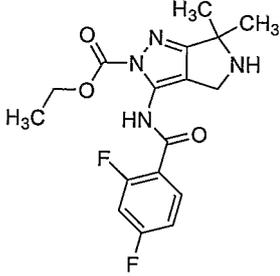
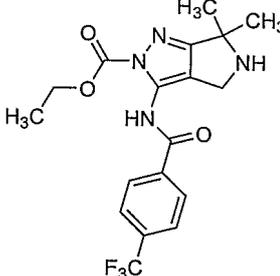
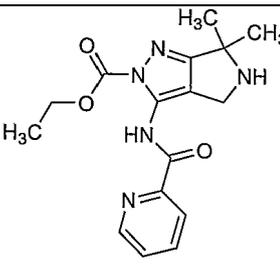
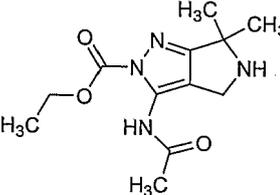
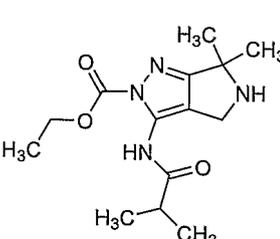
En la siguiente tabla, los compuestos **2b** a **17b** se prepararon en forma de sales HCl, y los compuestos 18b, 19b y 20b se prepararon en forma de base libre.

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p>2b</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (t, 9 H) 2,47 (s, 1 H) 4,30 (s, 2 H) 4,56 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,18 (t, J = 8,38 Hz, 2 H) 7,92 (dd, J = 8,48, 5,27 Hz, 2 H) 10,86 (ninguno, 1 H) 11,01 (s, 1 H).). CLEM (IQPA, M+H⁺): 347.</p> <p>Procedimiento de 1b: preparado con un rendimiento del 96% a partir de 2a.</p>
 <p>3b</p>	<p>3-[(2-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 4,47 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,35 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,95 - 8,09 (m, 1 H) 10,04 (s, 2 H) 11,23 (d, J = 10,74 Hz, 1 H).). CLEM (IQPA, M+H⁺): 347,3.</p> <p>Procedimiento de 1b: preparado con un rendimiento del 96% a partir de 3a.</p>

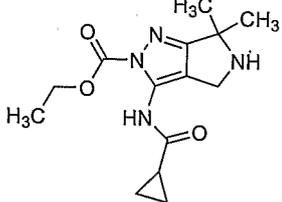
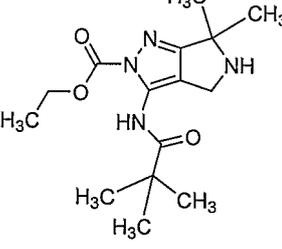
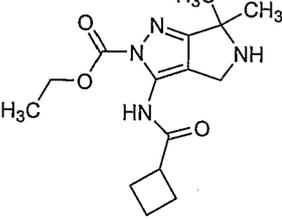
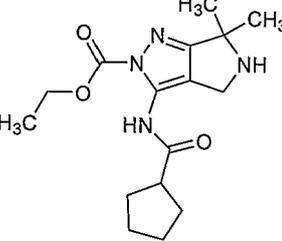
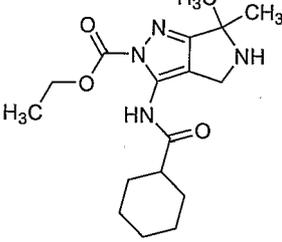
15

20

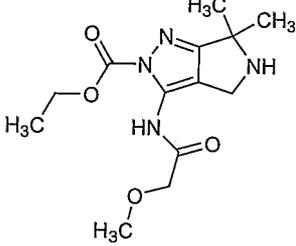
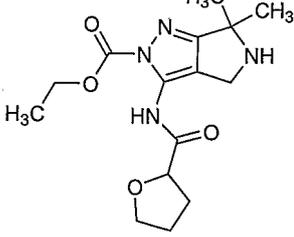
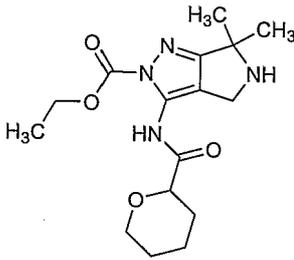
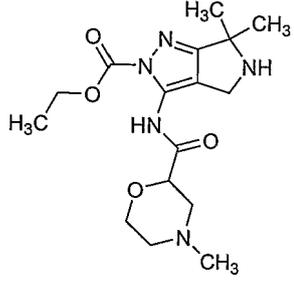
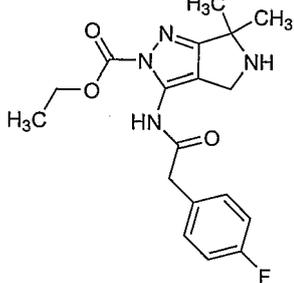
(continuación)

 <p>4b</p>	<p>3-[(2,4-difluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,41 - 1,54 (m, 9 H) 2,05 (s, 2 H) 4,26 - 4,37 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 6,88 - 7,00 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 1 H) 8,10 - 8,24 (m, 1 H) 11,29 (d, J = 12,43 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 365,4.</p> <p>Procedimiento de 1b: preparado con un rendimiento del 98% a partir de 4a.</p>
 <p>5b</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)benzoyl]amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>^1RMN de ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,40 - 1,55 (m, 9 H) 2,72 (s, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 4,57 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,77 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 8,02 (d, J = 8,10 Hz, 2 H) 11,14 (s, 1 H).). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 397,5.</p> <p>Procedimiento de 1b: preparado con un rendimiento del 95% a partir de 5a.</p>
 <p>6b</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(piridin-2-ilcarbonil)amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,62 (s, 6 H) 4,49 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,68 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,25 (m, 2 H) 8,78 (d, J = 4,71 Hz, 1 H) 12,16 (s, 1 H).). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 330,4.</p> <p>Procedimiento de 1b: preparado con un rendimiento del 97% a partir de 6a.</p>
 <p>7b</p>	<p>3-(acetilamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H), 4,45-4,40 (m, 4 H), 10,31 (s, 1 H); CLEM [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 267.</p> <p>Procedimiento de 8b: 99% de rendimiento a partir de 7a.</p>
 <p>8b</p>	<p>3-(isobutirilamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ: 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 2,75 (quint, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 9,99 (s a, 2 H), 10,26 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 + 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 295,4.</p> <p>Procedimiento modificado: el intermedio 8a se agitó en HCl 4 M-dioxano (sin co-disolvente) durante 2,5 h a temperatura ambiente. La evaporación y trituración en acetonitrilo dio la sal monoclóhidrato con un rendimiento del 95%.</p>

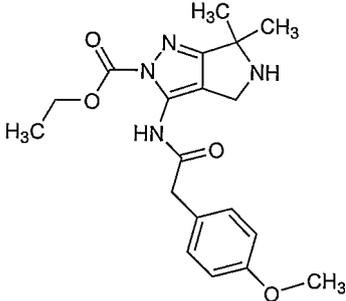
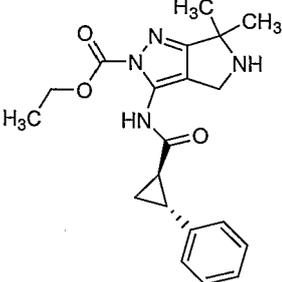
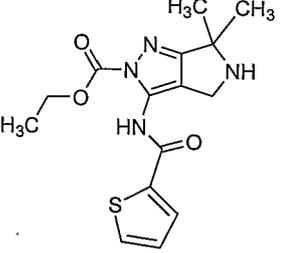
(continuación)

 <p>9b</p>	<p>3-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 0,89 (m, 4 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,61 (s, 6 H), 2,07 (m, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 9,96 (s a, 2 H), 10,57 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 293,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 90% a partir de 9a.</p>
 <p>10b</p>	<p>3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,22 (s, 9 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 4,45 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 10,09 (s a, 2 H), 10,30 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 309,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 96% a partir de 10a.</p>
 <p>11b</p>	<p>3-[(ciclobutilcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,68-1,85 (m, 1 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 2,14-2,24 (m, 4 H), 3,36-3,45 (m, 1 H), 4,39-4,48 (m, 4 H), 10,12 (s, 1 H). CLEM [$\text{M} + \text{H}$]$^+$ 307.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 99% a partir de 11a.</p>
 <p>12b</p>	<p>3-[(ciclopentilcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 1,64 (m, 6 H), 1,86 (m, 2 H), 2,96 (quint, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 9,98 (s a, 2 H), 10,24 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 321,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 92% a partir de 12a.</p>
 <p>13b</p>	<p>3-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,15-1,40 (m, 5 H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,62 (s, 6 H), 1,73 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 10,12 (s a, 2 H), 10,25 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 335,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 96% a partir de 13a.</p>

(continuación)

 <p>14b</p>	<p>3-[(metoxiacetil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 3,42 (s, 3 H), 4,10 (s, 2 H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 10,30 (s a, 2 H), 10,73 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 297,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 90% a partir de 14a.</p>
 <p>15b</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(tetrahidrofurano-2-ilcarbonil)amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,86 (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,51 (m, 3 H), 10,07 (s a, 2 H), 10,87 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 323,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 94% a partir de 15a.</p>
 <p>16b</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilcarbonil)amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,39 (m, 1 H), 1,53 (m, 3H), 1,63 (s, 6 H), 1,82 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 1,97 (d, J = 12,9 Hz, 1 H) 3,55 (t de d, J_t = 11,0 Hz, J_d = 3,3 Hz, 1 H), 4,05 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 2 H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,52 (m, 2 H), 10,07 (s a, 2 H), 10,78 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,0\text{HCl}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 337,4.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 83% a partir de 16a.</p>
 <p>17b</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(4-metilmorfolin-2-il)carbonil]amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65 (s, 6 H), 2,80 (s, 3 H), 3,08 (s a, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,03 (t, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,49 (s a, 2 H), 4,74 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 10,34 (s a, 1 H), 10,43 (s a, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 11,82 (s a, 1 H). Anál. ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 2,0\text{HCl} \cdot 1,05\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 352,2.</p> <p>Procedimiento de 8b: rendimiento del 90% a partir de 17a.</p>
 <p>18b</p>	<p>3-[(4-fluorofenil)acetil]amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,26 (s, 6 H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 4,35 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 5,7, 8,7 Hz, 2 H), 10,10 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot 0,1\text{EtOAc}$) C, H, N, F. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 361,2.</p> <p>Procedimiento modificado: el intermedio 18a se trató con HCl/dioxano a temperatura ambiente durante 3 horas, después se evaporó a sequedad, se neutralizó con NaOH 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron dando la base libre con un rendimiento del 90%.</p>

(continuación)

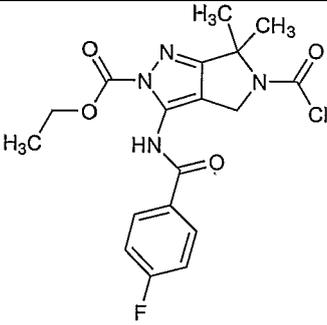
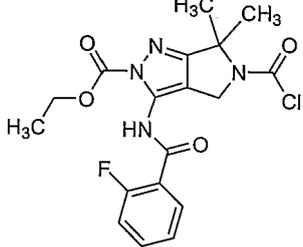
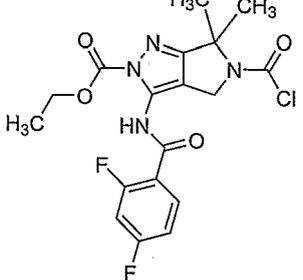
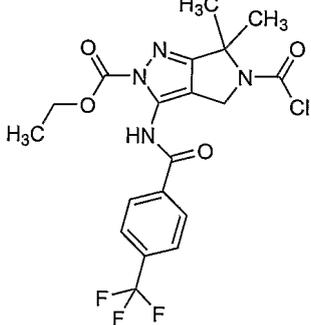
 <p>19b</p>	<p>3-((4-metoxifenil)acetil)amino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,26 (s, 6 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,19 (s a, 1H), 3,67 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,83 (s, 2 H), 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 10,04 (s, 1 H). Anál. (C₁₉H₂₄N₄O₄·0,5HCl·0,15EtOAc) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 373,2.</p> <p>Procedimiento de 18b: neutralizado y aislado en forma de base libre con un rendimiento del 90% a partir de 19a.</p>
 <p>20b</p>	<p>6,6-dimetil-3-((trans-2-fenilciclopropil)carbonil)amino)-5,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,28 (s, 6 H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,35 (m, 1 H), 1,47 (m, 1 H), 2,38 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,14 (s a, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,18 (m, 3 H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 10,35 (s, 1 H). Anál. (C₂₀H₂₄N₄O₃·0,25H₂O·0,05dioxano) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 369,4.</p> <p>Procedimiento de 18b: neutralizado y aislado en forma de base libre con un rendimiento del 90% a partir de 19a.</p>
 <p>97b</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-tienilcarbonil)amino]-5,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,42 - 1,53 (m, 9 H) 4,29 (s, 2 H) 4,57 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J = 5,05, 3,79 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 4,93, 1,14 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 3,79, 1,01 Hz, 1 H) 10,92 (s a, 1 H).</p> <p>Procedimiento de 1b.</p>

5 **Preparación del Compuesto de referencia 1c: 3-(benzoilamino)-5-(clorocarbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.**

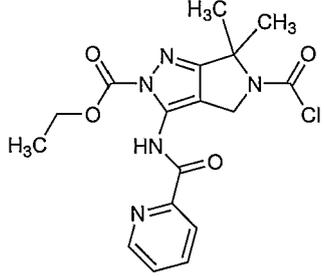
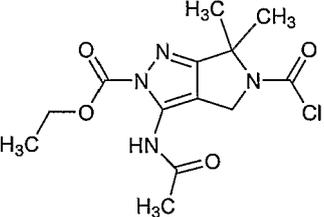
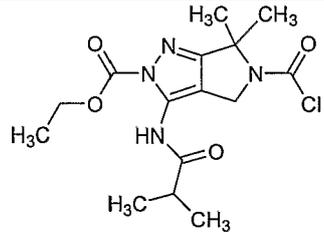
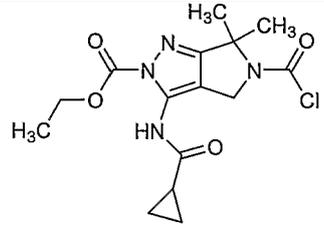
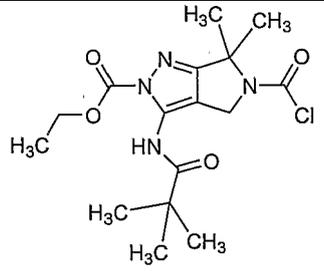
10 A una mezcla enfriada (-10°C) y agitada de trifosgeno (7,2 g, 24,3 mmol) y sal diclorhidrato **1b** (13,0 g, 32,5 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió gota a gota una solución de diisopropil etil amina (28,4 ml, 162,5 mmol) en DCM (50 ml) durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el producto bruto. El producto bruto se agitó con acetato de etilo al 25% en hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 40°C dando **1c** (12 g, 95%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,51 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,75 - 1,84 (m, 6 H) 4,60 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 7,46 - 7,69 (m, 3 H) 7,85 - 7,98 (m, 2 H) 11,10 (s, 1 H)

15

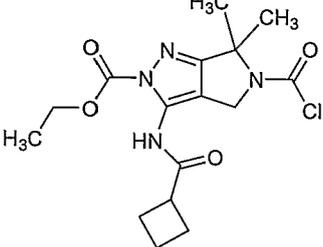
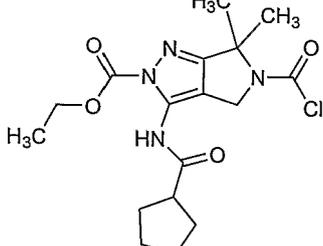
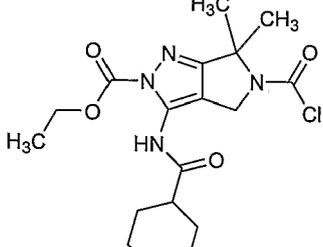
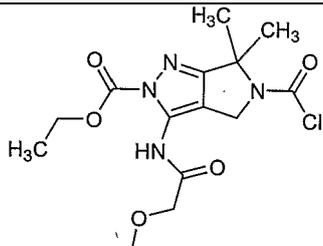
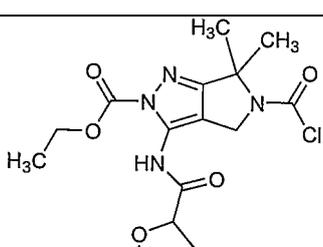
20

Estructura y Nº de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p data-bbox="319 649 351 683">2c</p>	<p data-bbox="754 309 1369 387">5-(clorocarbonil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p data-bbox="754 403 1377 504">RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,50 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,79 (s, 6 H) 4,60 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 7,89 - 7,98 (m, 2 H) 11,07 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 409,3.</p> <p data-bbox="754 519 1377 575">Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 89% a partir de 2b.</p>
 <p data-bbox="335 963 367 996">3c</p>	<p data-bbox="754 701 1369 779">5-(clorocarbonil)-3-[(2-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p data-bbox="754 795 1377 907">RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,49 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,72 - 1,85 (m, 6 H) 4,60 (c, J = 7,10 Hz, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H) 11,42 (d, J = 13,19 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 409,3.</p> <p data-bbox="754 922 1377 978">Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 87% a partir de 3b.</p>
 <p data-bbox="335 1321 367 1355">4c</p>	<p data-bbox="754 1025 1369 1104">5-(clorocarbonil)-3-[(2,4-difluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p data-bbox="754 1120 1377 1220">RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,44 - 1,56 (m, 3 H) 1,74 - 1,84 (m, 6 H) 4,60 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,89 - 7,14 (m, 2 H) 8,09-8,28 (m, 1 H) 11,37 (d, J = 13,00 Hz, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 427.</p> <p data-bbox="754 1236 1377 1292">Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 87% a partir de 4b.</p>
 <p data-bbox="327 1724 359 1758">5c</p>	<p data-bbox="754 1384 1369 1462">5-(clorocarbonil)-6,6-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)benzoyl]amino]-5,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p data-bbox="754 1478 1377 1579">RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1,51 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,80 (s, 6 H) 4,61 (c, J = 7,16 Hz, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 8,10 Hz, 2 H) 11,20 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 459.</p> <p data-bbox="754 1594 1377 1650">Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 56% a partir de 5b.</p>

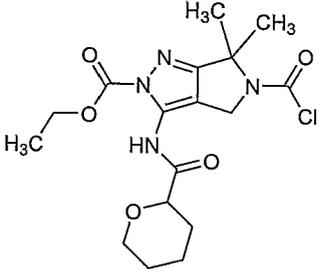
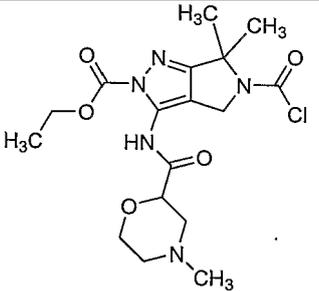
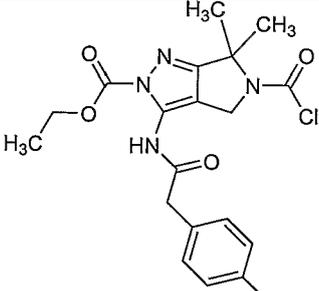
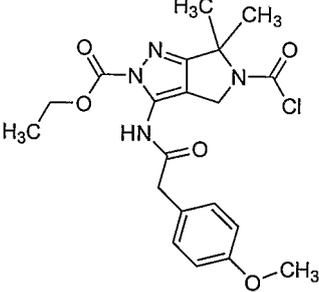
(continuación)

 <p>6c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-3-[(piridin-2-ilcarbonyl)amino]-5,6-dihidropirrolo [3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,77 - 1,83 (m, 6 H) 4,63 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 4,93 - 5,22 (m, 2 H) 7,49 -7,58 (m, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 8,23 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 4,71 Hz, 1 H) 12,30 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 392,3.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 90% a partir de a partir de 6b.</p>
 <p>7c</p>	<p>3-(acetilamino)-5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ 1,69 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,98 (s, 6 H), 2,83 (s, 3 H), 4,78 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 10,60 (s, 1 H); CLEM [M + H]⁺ 329.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 89% a partir del intermedio 7b.</p>
 <p>8c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-(isobutilamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 2,73 (quint, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 10,20 (s, 1 H). Anál. (C₁₅H₂₁ClN₄O₄) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 357,2/359,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 84% a partir del intermedio 8b.</p>
 <p>9c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(ciclopropilcarbonyl) amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 0,87 (m, 4 H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 2,04 (m, 1 H), 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 10,50 (s, 1 H). Anál. (C₁₅H₁₉ClN₄O₄) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 355,2/357,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 81% a partir del intermedio 9b.</p>
 <p>10c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,22 (s, 9 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 4,45 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 10,28 (s, 1 H). Anál. (C₁₆H₂₃ClN₄O₄) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 371,2/373,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 85% a partir del intermedio 10b.</p>

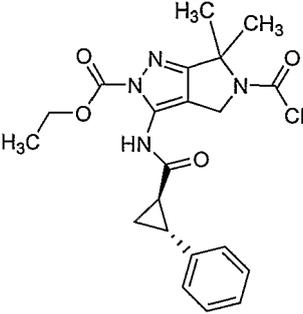
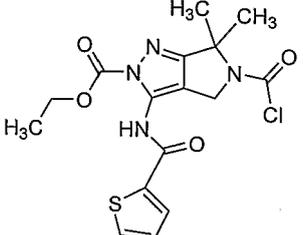
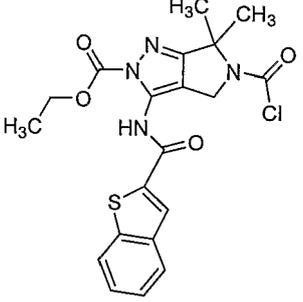
(continuación)

 <p>11c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(ciclobutilcarbonyl) amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (DMSO-d_6) 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,91-2,14 (m, 1 H), 2,14-2,24 (m, 4 H), 3,34- 3,42 (m, 1 H), 4,42 (c, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 10,06 (s, 1 H). CLEM [M + H]$^+$ 369.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 84% a partir del intermedio 11b.</p>
 <p>12c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(ciclopentilcarbonyl) amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (m, 3 H), 1,64 (s, 6H), 1,68 (m, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 2,94 (quint, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 10,18 (s, 1 H). Anál. (C$_{17}$H$_{23}$ClN$_4$O$_4$ · 0,06EtOAc · 0,02HCl) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H$^+$): 383,2/385,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 86% a partir del intermedio 12b.</p>
 <p>13c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(ciclohexilcarbonyl) amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ: 1,29 (m, 6 H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,63 (s, 6H), 1,72 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 1,84 (d, J = 11,9 Hz, 2 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 10,19 (s, 1 H). Anál. (C$_{18}$H$_{25}$ClN$_4$O$_4$) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H$^+$): 397,2/399,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 71% a partir del intermedio 13b.</p>
 <p>14c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(metoxiacetil)amino] -6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,65 (s, 6 H), 3,42 (s, 3H), 4,08 (s, 2 H), 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 10,70 (s, 1 H). Anál. (C$_{14}$H$_{19}$ClN$_4$O$_6$ · 0,3H$_2$O) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H$^+$): 359,2/361,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 84% a partir del intermedio 14b.</p>
 <p>15c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-3-[(tetrahidrofurano-2-ilcarbonyl)amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmsO-d_6) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64 (d, J = 2,3 Hz, 6 H), (m, 2 H), 1,98 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,45 (m, 3 H), (s, 2 H), 10,84 (s, 1 H). Anál. (C$_{16}$H$_{21}$ClN$_4$O$_5$ · 0,15H$_2$O) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H$^+$): 385,2/387,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 79% a partir del intermedio 15b.</p>

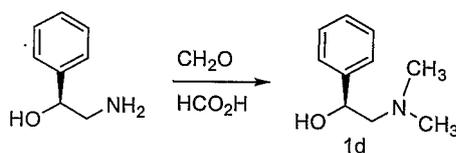
(continuación)

 <p>16c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilcarbonyl)amino]-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,38 (m, 1 H), 1,53 (m, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 1,81 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 10,76 (s, 1 H). Anál. (C₁₇H₂₃ClN₄O₅) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 399,2/401,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 77% a partir del intermedio 16b.</p>
 <p>17c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-3-[(4-metilmorfolin-2-il)carbonyl]amino)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 2,04 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,63 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,97 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,68 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J = 2,3, 9,3 Hz, 1 H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 10,78 (s, 1 H). Anál. (C₁₇H₂₄ClN₅O₅) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 414,2/416,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 60% a partir del intermedio 17b.</p>
 <p>18c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(4-fluorofenil)acetil]amino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 3,83 (s, 2 H), 4,41 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,35 (dd, J = 5,6, 8,6 Hz, 2 H), 10,33 (s, 1 H). Anál. (C₁₉H₂₀ClFN₄O₄) C, H, N, Cl, F. CLEM (IQPA, M+H⁺): 423,2/425,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 77% a partir del intermedio 18b.</p>
 <p>19c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-3-[(4-metoxifenil) acetil]amino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 10,25 (s, 1 H). Anál. (C₂₀H₂₃ClN₄O₅) C, H, N, Cl. CLEM (API-ES, M+H⁺): 435,1/437,1.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 79% a partir del intermedio 19b.</p>

(continuación)

 <p>20c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-3-((trans-2-fenilciclopropil)carbonil)amino]-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,40 (m, 1 H), 1,52 (quint, J = 4,6 Hz, 1 H), 1,64 (s, 6 H), 2,44 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 7,19 (m, 3 H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 10,59 (s, 1 H). Anál. (C₂₁H₂₃ClN₄O₄) C, H, N, Cl. CLEM (IQPA, M+H⁺): 431,2/433,2.</p> <p>Procedimiento de 1c: preparado con un rendimiento del 70% a partir del intermedio 20b.</p>
 <p>97c</p>	<p>5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-3-[(2-tienilcarbonil)amino]-5,6-dihidropirrolo [3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,51 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,56 (s, 6 H) 4,60 (c, J = 7,24 Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 7,17 (dd, J = 4,93, 3,92 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 4,93, 1,14 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 3,79, 1,26 Hz, 1 H) 10,98 (s a, 1 H)</p> <p>Procedimiento de 1c.</p>
 <p>99c</p>	<p>3-[(1-benzotien-2-ilcarbonil)amino]-5-(clorocarbonyl)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,64 (d, J = 24,76 Hz, 6 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 4,64 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 4,81 - 4,87 (m, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 4 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₅N₅O₃S·1,1HOAc·0,1H₂O) C, H, N, S.</p> <p>Procedimiento de 1c.</p>

Preparación del Compuesto de referencia 1d: (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletanol.

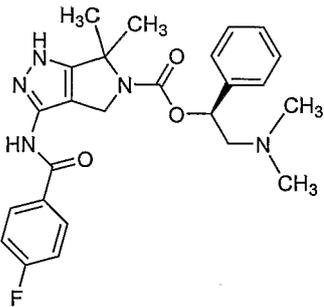
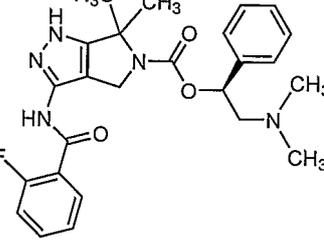
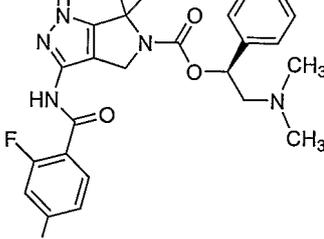


- 5 A una solución de (S)-(+)-2-amino-1-fenil-etanol (100,0 g, 729,0 mmol) en ácido fórmico (400 ml) se le añadió formaldehído (800 ml, 37% en peso en agua) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 95°C durante una noche. Después se enfrió a temperatura ambiente, se usó HCl conc. para ajustar la solución a pH = 2. Se extrajo con éter (3 x 500 ml) y después se ajustó a pH = 10 con NaOH sólido. La fase acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación seguido de
- 10 cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5% en CH₂Cl₂ hasta MeOH al 4,5%/NEt₃ al 0,5% en CH₂Cl₂) dio (S)-2-dimetilamino-1-fenil-etanol (**1d**) en forma de un aceite amarillo claro (68,0 g, 56%). RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 2,19 (s, 6 H), 2,31 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 1 H), 2,41 (dd, J = 8,1, 12,4 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1 H), 4,97 (s a, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,31 (m, 4 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 166,4.

15 Preparación del Compuesto 1 de referencia: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletanol.

- Una solución de carbonato potásico (861 mg, 6,23 mmol), intermedio **1c** (1,218 g, 3,12 mmol), y alcohol **1d** (772 mg, 4,67 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME, 31 ml) se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 7,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua desionizada (20 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 15 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió
- 20

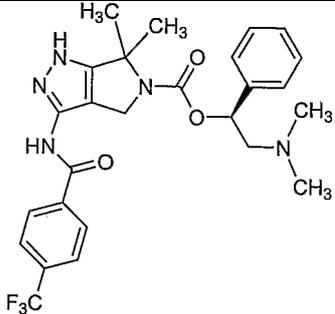
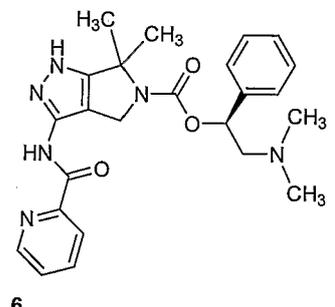
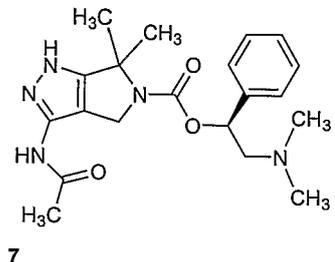
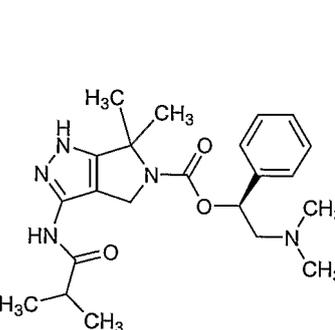
5 en metanol (10 ml) y trietilamina (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, y se concentró de nuevo a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-20% (etanol + 5% NH₄OH) en acetato de etilo, dando el compuesto **1** (561,1 mg, 39%) en forma de una espuma blanca. RMN de ¹H (dmsO-d₆) [algunos picos se doblan debido a la presencia de isómeros tautoméricos] δ: [1,54 (s), 1,63(s), 1,72 (s) 6 H juntos], [2,20 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], [2,46 (d, J = 4,8 Hz) 2,52 (d, J = 4,8 Hz), 1 H juntos], [2,73 (dd, J = 8,3, 13,1 Hz), 2,82 (dd, J = 8,3, 12,9 Hz) 1 H juntos], [4,46 (m), 4,65 (s a) 2 H juntos], 5,80 (dd, J = 4,6, 8,3 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,35 (m, 4 H), 7,50 (m, 3 H), 7,99 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 10,93 (m a, 1 H), [12,25 (s a), 12,48 (s a) 1 H juntos]. Anál. (C₂₅H₂₉N₅O₃·0,03Et.OAc·0,35H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 448,2343; encontrado 448,2341; error - 0,39 ppm.

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p data-bbox="263 902 279 925">2</p>	<p data-bbox="679 548 1319 622">3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p data-bbox="679 640 1326 864">RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: [1,54 (s), 1,63(s), 1,65 (s), 1,73 (s) 6 H juntos], [2,20 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], [2,45 (d, J = 5,1 Hz), 2,52 (d, J = 4,6 Hz) 1 H juntos], [2,73 (dd, J = 8,3, 12,9 Hz), 2,82 (dd, J = 8,6, 12,9 Hz) 1 H juntos], [4,45 (m), 4,65 (s) 2 H juntos], 5,80 (dd, J = 4,6, 8,1 Hz, 1 H), 7,35 (m, 7 H), 8,07 (c a, J = 5,0 Hz, 2 H), [10,93 (s a), 10,97 (s a) 1 H juntos], [12,25 (s a), 12,47 (s a), 12,50 (s a) 1 H juntos]. Anál. (C₂₅H₂₈N₅O₃·0,35H₂O) C, H, N, F. EMAR: [M+H]⁺ calc. 466,22489; encontrado 466,22468; error - 0,46 ppm.</p> <p data-bbox="679 882 1326 956">Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 44% a partir del intermedio 2c usando el alcohol 1d.</p>
 <p data-bbox="263 1272 279 1294">3</p>	<p data-bbox="679 985 1319 1059">3-[(2-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p data-bbox="679 1077 1326 1223">RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,61 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,43 (s, 6 H), 2,61 (dd, J = 13,60, 3,02 Hz, 1 H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 4,73 - 4,85 (m, 2 H), 5,92 (dd, J = 9,57, 3,02 Hz, 1 H), 7,23 - 7,47 (m, 7 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₈N₅O₃F·0,2HOAc·0,1H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p data-bbox="679 1240 1326 1314">Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 33% a partir del intermedio 3c usando el alcohol 1d.</p>
 <p data-bbox="263 1653 279 1675">4</p>	<p data-bbox="679 1344 1319 1417">3-[(2,4-difluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p data-bbox="679 1435 1326 1626">RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,63 (s, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 2,57 (s, 6 H) 2,81 (dd, J = 13,39, 3,03 Hz, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 1 H) 4,75 - 4,85 (m, 2 H) 5,99 (dd, J = 9,85, 3,03 Hz, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 7,33 - 7,45 (m, 5 H) 7,84 - 7,96 (m, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₇N₅O₃F₂·0,4HOAc) C, H, N. HPLC: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 7% a partir del intermedio 4c usando el alcohol 1d.</p>

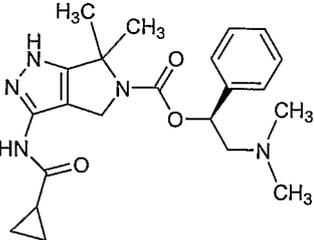
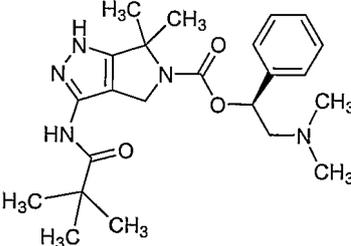
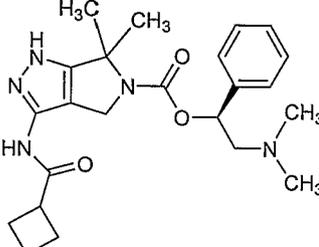
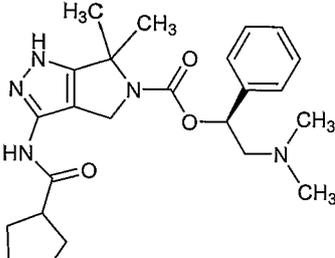
10

15

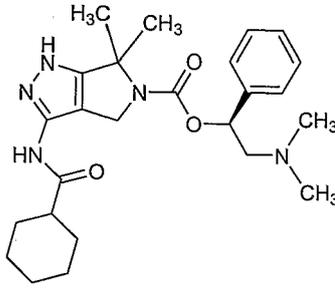
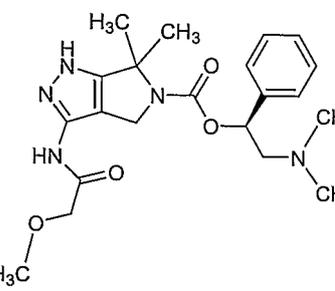
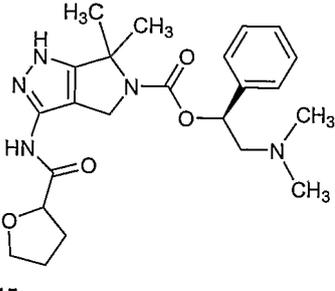
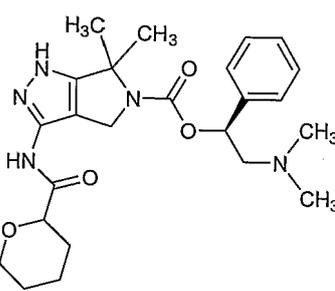
(continuación)

 <p>5</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,64 (s, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 2,42 (ninguno, 1 H) 2,53 (s, 6 H) 2,75 (dd, J = 13,47, 3,49 Hz, 1 H) 3,07 - 3,21 (m, 1 H) 4,75 - 4,82 (m, 2 H) 5,91 - 6,03 (m, 1 H) 7,29 - 7,50 (m, 5 H) 7,86 (t, J = 8,01 Hz, 2 H) 8,14 (t, J = 8,95 Hz, 2 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3 \cdot 0,5\text{HOAC} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 15% a partir del intermedio 5c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>6</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[piridin-2-ilcarbonil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,61 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,54 (s, 6 H), 2,77 (d, J = 13,60 Hz, 1 H), 3,08 - 3,24 (m, 1 H) 4,56 - 4,79 (m, 1 H), 4,91 - 5,03 (m, 1 H), 5,90 - 6,05 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 4 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 1 H), 8,21 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 4,78 Hz, 1 H). Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAC}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 39% a partir del intermedio 6c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>7</p>	<p>3-(acetilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ 1,34 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,42-1,45 (m, 9 H), 1,56 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 2,12-2,13 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 4,36-4,43 (m, 4 H), 10,15 (s, 1 H); CLEM [M + H]$^+$ 367.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 60% a partir del intermedio 7c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>8</p>	<p>3-(isobutirilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), [1,50 (s), 1,59 (s), 1,61 (s), 1,69 (s) 6 H juntos], [2,19 (s), 2,21 (s) 6 H juntos], [2,46 (dd, J = 4,6, 12,9 Hz), 2,52 (d, J = 4,8 Hz) 1 H juntos], 2,59 (septuplete, J = 6,3 Hz, 1 H), [2,73 (dd, J = 8,3, 12,6 Hz), 2,80 (dd, J = 8,3, 12,6 Hz) 1 H juntos], [4,32 (d, J = 13,4 Hz), 4,39 (d, J = 13,4 Hz), 4,49 (s a), 4,57 (s) 2 H juntos], 7,57 (dd, J = 4,8, 8,3 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,34 (m, 4 H), [10,29 (s), 10,35 (s), 10,46 (s a), 10,51 (s a) 1 H juntos], [12,14 (s a), 12,27 (s), 12,30 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{ciclohexano} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: [M+H]$^+$ calc. 414,2500; encontrado 414,2492; error - 1,87 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 36% a partir del intermedio 8c usando el alcohol 1d.</p>

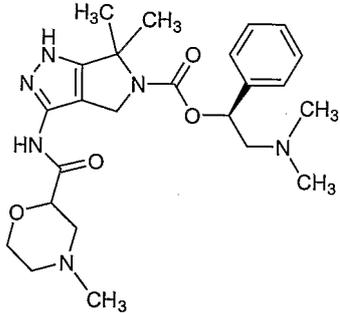
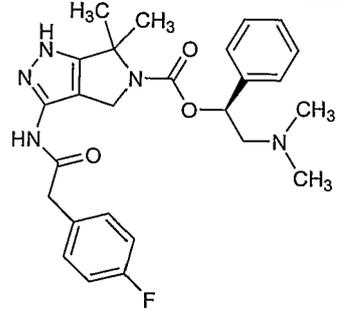
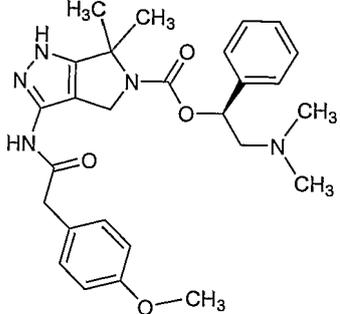
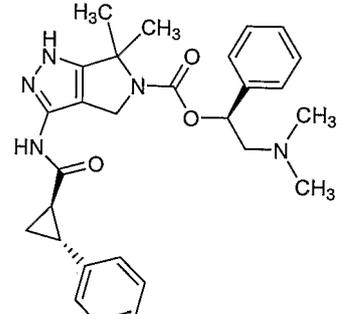
(continuación)

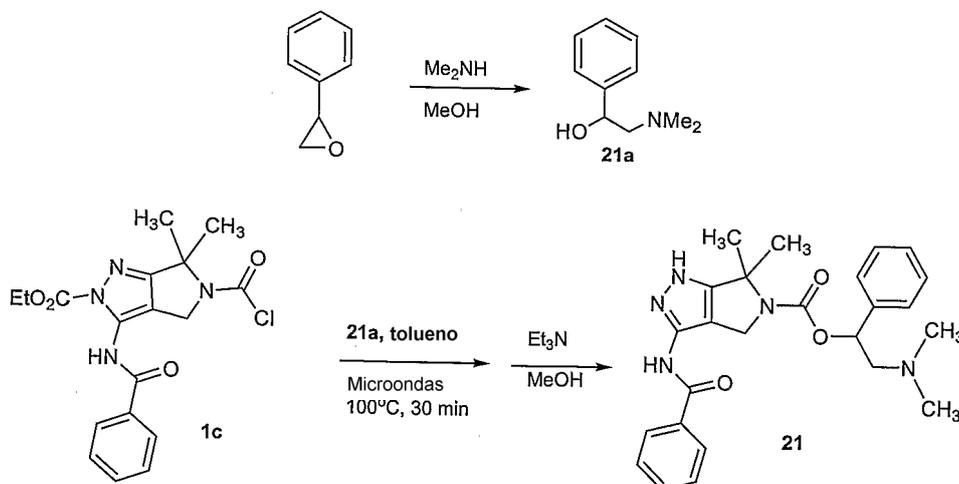
 <p>9</p>	<p>3-[(ciclopropilcarbonil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 0,77 (m, 4 H), [1,49 (s), 1,59 (s), 1,68 (s) 6 H juntos], 1,80 (m, 1 H), [2,19 (s), 2,22 (s), 6 H juntos], 2,50 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), [4,27 (d, J = 13,4 Hz), 4,34 (d, J = 13,6 Hz), 4,48 (s), 4,52 (s) 2 H juntos], 5,79 (m, 1 H), 7,34 (m, 5 H), [10,65 (s), 10,70 (s), 10,74(s), 10,79 (s) 1 H juntos], [12,16 (s a), 12,27 (s), 12,30 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,1\text{ciclohexano} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 412,2343; encontrado 412,2345; error 0,54 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 41% a partir del intermedio 9c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>10</p>	<p>3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: [1,16 (s), 1,18 (s) 9 H juntos], 1,59 (m, 6 H), [2,19 (s), 2,21 (s) 6 H juntos], 2,52 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), [4,31 (d, J = 14,6 Hz), 4,38 (d, J = 12,9 Hz), 4,50 (s), 4,56 (s) 2 H juntos], 5,79 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), [9,87 (s), 9,92 (s), 9,96 (s a), 10,02 (s a) 1 H juntos], [11,94 (s a), 11,97 (s a), 12,31 (s), 12,34 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,06\text{ciclohexano} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 428,2656; encontrado 428,2649; error - 1,58 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 43% a partir del intermedio 10c usando el alcohol 1d.</p>
<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>11</p>	<p>3-[(ciclobutilcarbonil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ RMN de ^1H (DMSO-d_6) 1,47-1,61 (m, 4 H), 1,69-1,81 (m, 2 H), 1,87-1,94 (m, 1 H), 2,02-2,06 (m, 1 H), 2,15-2,22 (m, 7 H), 2,28-2,32 (m, 1 H), 2,39-2,54 (m, 2 H), 2,71- 2,83 (m, 1 H), 3,17-3,24 (m, 1 H), 3,29-3,31 (m, 1 H), 4,32-4,49 (m, 1 H), 4,59-4,64 (m, 1 H), 5,78-5,80 (m, 1 H), 7,27-7,40 (m, 5 H), 10,19-10,25 (m, 1 H), 12,25-12,29 (m, 1 H); Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,3\text{hexanos} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 426,2500; encontrado 426,2485.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado a partir del intermedio 11c usando el alcohol 1d.</p>
<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>12</p>	<p>3-[(ciclopentilcarbonil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,59 (m, 12 H), 1,80 (m, 2 H), [2,19 (s), 2,21 (s), 6 H juntos], 2,53 (m, 1 H), 2,77 (m, 2 H), [4,31 (d, J = 13,9 Hz), 4,39 (d, J = 14,6 Hz), 4,50 (s a), 4,56 (s) 2 H juntos], 5,79 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,34 (m, 4 H), [10,31 (s a), 10,37 (s), 10,48 (s a) 1 H juntos], [12,11 (s a), 12,26 (s), 12,29 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{ciclohexano} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 440,2656; encontrado 440,2649; error - 1,54 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 48% a partir del intermedio 12c usando el alcohol 1d.</p>

(continuación)

<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>13</p>	<p>3-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,18 (m, 4 H), 1,35 (m, 2 H), [1,49 (s), 1,58 (s) 6 H juntos], 1,73 (m, 5 H), [2,23 (s), 2,33 (s a) 6 H juntos], 2,58-3,08 (m, 2 H), [4,33 (m), 4,56 (m) 2 H juntos], 5,85 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,36 (m, 4 H), [10,26 (s a), 10,32 (s a) 1 H juntos], [12,10 (s a), 12,29 (s a) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 454,28127; encontrado 454,28232; error 2,31 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 26% a partir del intermedio 13c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>14</p>	<p>3-[(metoxiacetil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6+D_2O) δ: [1,43 (s), 1,53 (s), 1,64 (s) 6 H juntos], [2,13 (s), 2,16 (s) 6 H juntos], 2,41 (dd, $J = 3,3, 13,6$ Hz, 1 H), [2,74 (dd, $J = 9,4, 13,7$ Hz), 2,83 (dd, $J = 8,1, 12,9$ Hz) 1 H juntos], [3,28 (s), 3,31 (s) 3 H juntos], [3,93 (s), 3,96 (s) 2 H juntos], [4,26 (d, $J = 14,4$ Hz), 4,34 (d, $J = 13,9$ Hz), 4,51 (d, $J = 13,4$ Hz), 4,58 (d, $J = 13,4$ Hz) 2 H juntos], 5,72 (m, 1 H), 7,32 (m, 5 H). Anál. ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,3\text{ciclohexano} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 416,22923; encontrado 416,22917; error - 0,14 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 43% a partir del intermedio 14c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>15</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(tetrahydrofurano-2-ilcarbonyl)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,60 (m, 6 H), 1,85 (m, 3 H), 2,18 (m, 1 H), [2,19 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], 2,50 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 3,78 (m, 1 H), 3,93 (quint, $J = 6,8$ Hz, 1 H), [4,37 (m), 4,57 (m) 3 H juntos], 5,79 (m, 1 H), 7,34 (m, 5 H), [10,02 (m), 10,33 (m) 1 H juntos], [11,91 (s), 12,39 (s), 12,41 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,15\text{ciclohexano} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 442,2449; encontrado 442,2446; error - 0,62 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 45% a partir del intermedio 15c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>16</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilcarbonyl)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,46 - 1,69 (m, 10 H), 1,82 (m, 2 H), [2,19 (s), 2,21 (s) 6 H juntos], 2,51 (m, 1 H), [2,71 (dd, $J = 8,6, 12,4$ Hz), 2,80 (dd, $J = 8,3, 12,6$ Hz) 1 H juntos], 3,47 (m, 1 H), 3,94 (m, 2 H), [4,35 (m), 4,54 (s), 4,57 (s) 2 H juntos], 5,78 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,34 (m, 4 H), [9,59 (s), 9,70 (s), 10,13 (s), 10,20 (s) 1 H juntos], [11,85 (s), 11,88 (s), 12,38 (s), 12,41 (s) 1 H juntos]. Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,1\text{ciclohexano} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 456,2606; encontrado 456,2597; error - 1,92 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 60% a partir del intermedio 16c usando el alcohol 1d.</p>

(continuación)

 <p>17</p>	<p>6,6-dimetil-3-((4-metilmorfolin-2-il)carbonil)amino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: 1,60 (m, 6 H), 2,02 (m, 2 H), [2,19 (s), 2,21 (s) 6 H juntos], 2,23 (m, 3 H), 2,59-2,91 (m, 4 H), 3,59 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), [4,33 (m), 4,64 (m), 4,55 (s) 2 H juntos], 5,78 (m, 1 H), 7,34 (m, 5 H), [9,79 (s a), 9,88 (s a), 10,27 (s a), 10,33 (s a) 1 H juntos], [11,88 (s a), 11,90 (s a), 12,40 (s a), 12,43 (s a) 1 H juntos]. Anál. (C₂₄H₃₄N₆O₄·0,3Acetato de Etilo·0,4H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 471,27143; encontrado 471,27140; error - 0,07 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 58% a partir del intermedio 17c usando el alcohol 1d.</p>
<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>18</p>	<p>3-((4-fluorofenil)acetil)amino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: [1,49 (s), 1,58 (s), 1,59 (s), 1,67 (s) 6 H juntos], 2,19 (s, 6 H), 2,50 (m, 1 H), [2,71 (dd, J = 8,8, 13,1 Hz), 2,79 (dd, J = 8,6, 12,6 Hz) 1 H juntos], [3,56 (s a), 3,59 (s a) 2 H juntos], [4,32 (m), 4,52 (s) 2 H juntos], 5,77 (m, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7,32 (m, 7 H), 10,70 (m, 1 H), 12,36 (m, 1 H). Anál. (C₂₈H₃₀FN₅O₃·0,1acetato de etilo·0,2H₂O) C, H, N, F. EMAR: [M+H]⁺ calc. 480,2406; encontrado 480,2395; error - 2,24 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 53% a partir del intermedio 18c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>19</p>	<p>3-((4-metoxifenil)acetil)amino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: [1,48 (s), 1,57 (s), 1,59 (s), 1,67 (s) 6 H juntos], [2,18 (s), 2,19 (s) 6 H juntos], 2,47 (m, 1 H), [2,70 (dd, J = 8,1, 12,9 Hz), 2,79 (dd, J = 8,3, 12,6 Hz) 1 H juntos], [3,49 (s), 3,52(s) 2 H juntos], [3,72 (s), 3,70 (s) 3 H juntos], [4,30 (m), 4,51 (s) 2 H juntos], 5,77 (dd, J = 4,5, 8,9 Hz, 1 H), 6,86 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 7,32 (m, 5 H), 10,63 (m a, 1 H), 12,34 (m a, 1 H). Anál. (C₂₇H₃₃N₅O₄·0,1H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 492,2605; encontrado 492,2598; error - 1,42 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 39% a partir del intermedio 19c usando el alcohol 1d.</p>
 <p>20</p>	<p>6,6-dimetil-3-((trans-2-fenilciclopropil) carbonil)amino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: 1,48-1,69 (m, 8 H), [2,19 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], 2,36 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), [2,72 (dd, J = 8,3, 11,9 Hz), 2,80 (dd, J = 8,3, 12,4 Hz) 1 H juntos], [4,37 (m), 4,58 (s) 2 H juntos], 5,79 (s a, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 7,28 (m, 3 H), 7,35 (m, 4 H), 10,74 (m, 1 H), 12,32 (m, 1 H). Anál. (C₂₆H₃₃N₅O₃·0,6H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 488,2656; encontrado 488,2660; error 0,87 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1: preparado con un rendimiento del 22% a partir del intermedio 20c usando el alcohol 1d.</p>

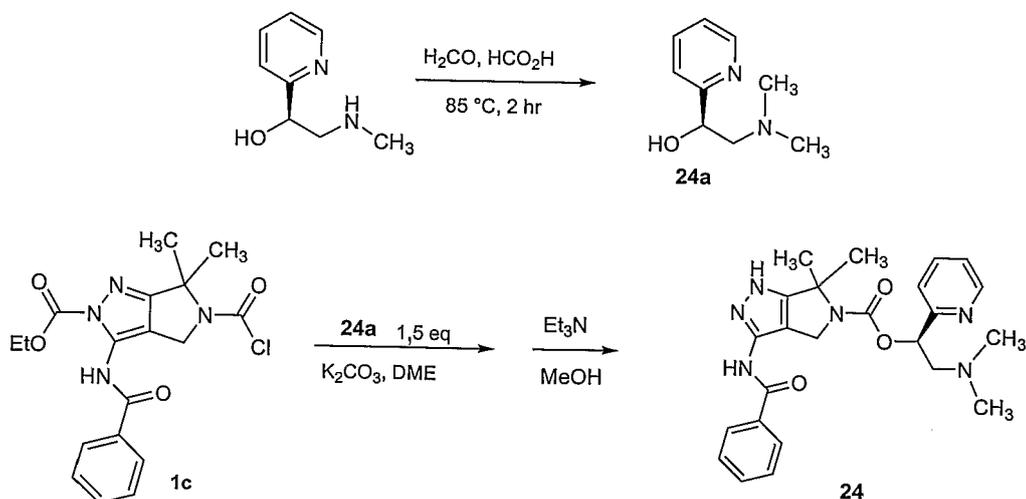
Ejemplo 21 de referencia: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-feniletilo.**5 Preparación del Compuesto 21a:**

Una solución de (+/-)-2-feniloxirano (1 g, 8,3 mmol) 1 y 10 ml de dimetilamina en MeOH (solución 2,0 M) se calentó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La solución se concentró para secarla al vacío dando 1,1 g de producto bruto **21a** en forma de un aceite.

Una solución de compuesto **1c** (100 mg, 0,25 mmol) y **21a** (60 mg, 0,37 mmol) en 5 ml de tolueno se calentó en el microondas a 100°C durante 30 minutos. La solución se concentró para secarla por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y a la solución se le añadió Et₃N (1 ml). La solución se agitó a t.a. durante 2 h, se concentró y se purificó por HPLC [CH₃CN al 10-40% /H₂O (TFA al 0,1%)] dando una forma de sal TFA de **21** con un rendimiento del 29%. El cambio de sal de TFA a HCl se realizó tratando la sal TFA en solución 1 N de HCl-MeOH. El compuesto **21** (32 mg) se preparó en forma de sal HCl. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 2,86 (d, J = 4,55 Hz, 3 H) 2,89 (d, J = 4,55 Hz, 3 H) 3,01 - 3,10 (m, 2 H) 4,66 (d, J = 13,14 Hz, 1 H) 4,96 (d, J = 13,14 Hz, 1 H) 6,18 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 4,29 Hz, 4 H) 7,52 (t, J = 7,45 Hz, 3 H) 7,60 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 11,04 (s, 1 H) MS, m/z: 428,2 (M+1).

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
<p>22</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,62 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,45 (s, 6 H), 2,60 - 2,72 (m, 1 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 4,72 - 4,87 (m, 2 H), 5,90 - 5,99 (m, 1 H), 7,20 - 7,48 (m, 7 H), 7,95 - 8,10 (m, 2 H). Anál. (C₂₅H₂₈FN₅O₃·0,6H₂O·0,35HOAc) C, H, N. CLEM (M+H⁺): 466,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 21: el compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35%.</p>
<p>23</p>	<p>3-[(2,4-difluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,61 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,40 (s, 6 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,95 - 3,08 (m, 1 H), 4,75 - 4,92 (m, 2 H), 5,89 - 5,98 (m, 1 H), 7,06 - 7,51 (m, 7 H), 7,83 - 7,95 (m, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₇F₂N₅O₃·0,3H₂O·0,4HOAc) C, H, N. CLEM (M+H⁺): 484,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 21: el compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20%.</p>

Ejemplo 24 de referencia: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletano.



5

Preparación del Compuesto 24a: (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletanol.

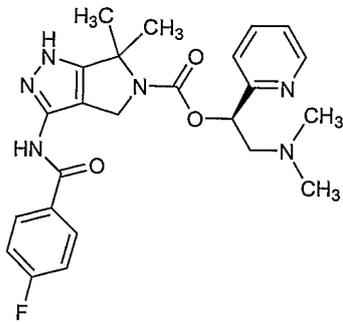
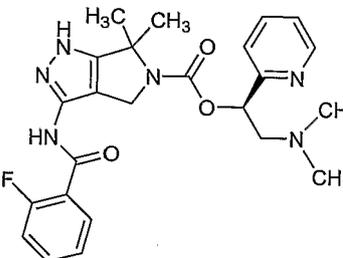
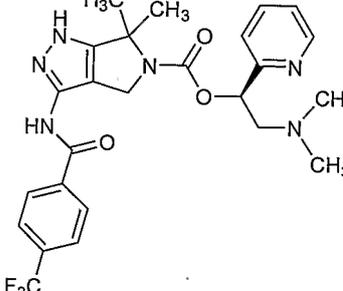
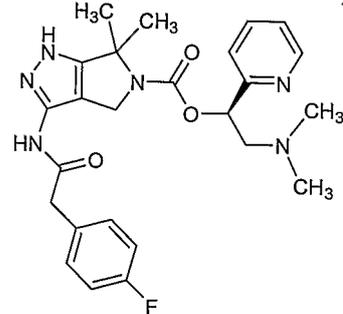
Una mezcla de (1R)-2-(metilamino)-1-piridin-2-iletanol (2,25 g, 10,0 mmol, preparado por el procedimiento de Tanis, et. al, véanse los documentos WO 2004/085414, WO 2004/085058 y WO 2004/022567), 5,0 ml de ácido fórmico acuoso al 88%, y 10,0 ml de solución acuosa de formaldehído al 37% se calentó con agitación en un baño de aceite a 95°C durante 2 horas, alcanzando una temperatura interna máxima de 85°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se extrajo con 20 ml de éter dietílico, después la fase acuosa restante se basificó con NaOH acuoso (5 N, 15 ml) llevando el pH a 10. La solución básica se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con NH₄OH:EtOH:EtOAc ac. conc. 1:4:20), dando **24a** (1,09 g, 66%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,19 (s, 6 H), 2,43 (dd, J = 8,3, 12,4 Hz, 1 H), 2,53 (dd, J = 4,3, 12,4 Hz, 1 H), 4,67 (quint, J = 4,0 Hz, 1 H), 5,18 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,22 (ddd, J = 1,3, 4,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,75 (d de t, J_d = 1,8 Hz, J_t = 7,7 Hz, 1 H), 8,46 (d de c, J_d = 4,8 Hz, J_c = 0,8 Hz, 1 H). Anál. (C₉H₁₄N₂O) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 167,4.

Una solución del intermedio **1c** (441 mg, 1,13 mmol), alcohol **24a** (281,5 1,69 mmol) y carbonato potásico (312 mg, 2,26 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME, 11,3 ml) se agitó en argón en un baño de aceite a 85°C durante 4 horas. La solución aún caliente se filtró entonces para retirar los sólidos, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo restante se disolvió en metanol (10,0 ml), se añadió trietilamina (10,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con NH₄OH:EtOH:EtOAc ac. conc. 1:4:20), dando **24** (163,5 mg, 32%) en forma de una espuma naranja. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: [1,56, (s), 1,64 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6 H juntos], [2,21 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], 2,74 (m, 2 H), [4,44 (m), 4,69 (m) 2 H juntos], 5,82 (m, 1H), 7,30 (t de d, J_t = 7,6 Hz, J_d = 4,9 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,49-7,56 (m, 3 H), 7,80 (c de d, J_c = 7,8 Hz, J_d = 1,5 Hz, 1 H), 7,99 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 8,55 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 10,93 (m, 1 H), [12,23 (s a),

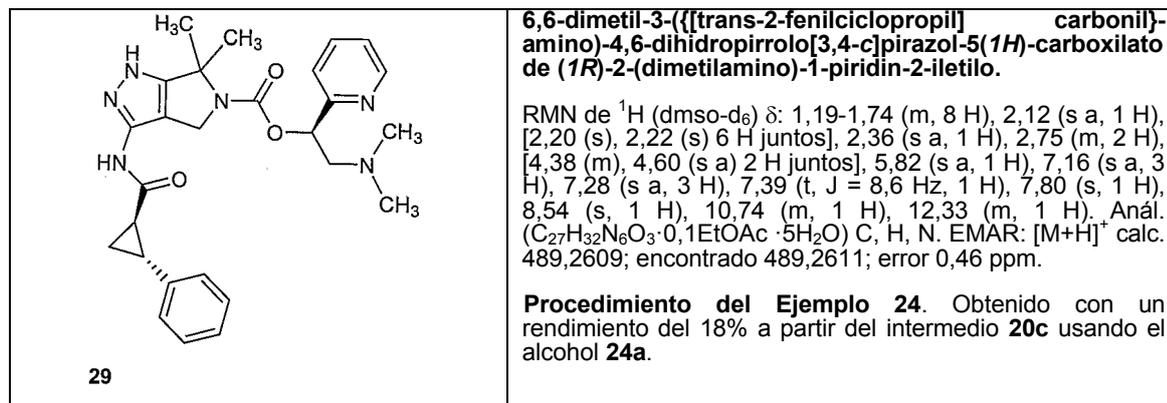
30 12,46 (s a), 12,49 (s a) 1 H juntos]. Anál. (C₂₄H₂₈N₆O₃·0,6H₂O) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 449,4. EMAR: [M+H]⁺ calc. 449,2296; encontrado 449,2287; error - 1,95 ppm.

35

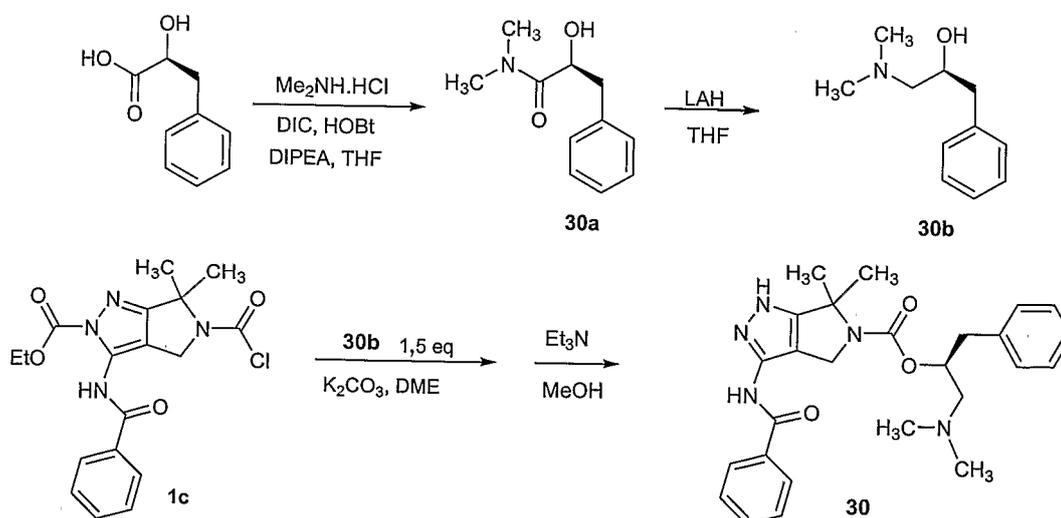
40

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p>25</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: [1,56 (s), 1,64 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6 H juntos], [2,21 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], 2,76 (m, 2 H), [4,48 (m), 4,67 (m) 2 H juntos], 5,82 (m, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (c de d, J_q = 7,8 Hz, J_d = 1,5 Hz, 1 H), 8,07 (c a, J = 5,8 Hz, 2 H), 8,55 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 10,97 (m, 1 H), [12,23 (m), 12,47 (s), 12,50 (m) 1 H juntos]. Anál. (C₂₄H₂₇FN₆O₃·0,5H₂O·0,11EtOAc) C, H, N, F. EMAR: [M+H]⁺ calc. 467,2202; encontrado 467,2194; error - 1,66 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 24. Obtenido con un rendimiento del 33% a partir del intermedio 2c usando el alcohol 24a. DMF se usó como disolvente en lugar de DME, y la reacción se agitó a 60°C durante 3,5 horas.</p>
 <p>26</p>	<p>3-[(2-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: [1,56 (s), 1,64 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6 H juntos], [2,21 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], 2,75 (m, 2 H), [4,47 (m), 4,69 (m) 2 H juntos], 5,81 (m, 1 H), 7,29 (m, 3 H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 -7,65 (m, 2 H), 7,80 (c de d, J_q = 7,6 Hz, J_{fr} = 1,3 Hz, 1 H), 8,54 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) [10,80 (s a), 10,88 (s a), 11,04 (v s a) 1 H juntos], [12,31 (s a), 12,46 (s a), 12,49 (s a), 1 H juntos]. Anál. (C₂₄H₂₇FN₆O₃·0,5H₂O·0,1ciclohexano) C, H, N, F. EMAR: [M+H]⁺ calc. 467,2202; encontrado 467,2202; error 0,05 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 24. Obtenido con un rendimiento del 15% a partir del intermedio 3c usando el alcohol 24a.</p>
 <p>27</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(4-(trifluorometil) benzoyl)amino]-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: [1,56 (s), 1,63 (s), 1,67 (s), 1,72 (s) 6 H juntos], [2,21 (s), 2,22 (s) 6 H juntos], 2,75 (m, 2 H), [4,45 (m), 4,70 (m) 2 H juntos], 5,82 (quint, J = 3,8 Hz 1H), 7,30 (m, 1 H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,88 (s a, 2 H), 8,17 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,55 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 11,22 (s a, 1 H), 12,55 (s a, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₇F₃N₆O₃·0,55 H₂O) C, H, N, F. EMAR: [M+H]⁺ calc. 517,2170; encontrado 517,2169; error - 01,5 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 24. Obtenido con un rendimiento del 42% a partir del intermedio 5c usando el alcohol 24a.</p>
 <p>28</p>	<p>3-[(4-fluorofenil)acetil]amino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletilo.</p> <p>RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: [1,51 (s), 1,59 (s), 1,62 (s), 1,67 (s) 6 H juntos], 2,19 (s, 6 H), 2,72 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), [4,30 (d, J = 13,9 Hz) 4,34 (d, J = 12,9 Hz), 4,53 (d, J = 12,9 Hz), 4,57 (d, J = 13,4 Hz) 2 H juntos], 5,79 (dd, J = 4,3, 7,8 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,33 (m, 4 H), 7,78 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,53 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), [10,65, (s a), 10,71 (s a) 1 H juntos], [12,33 (s a), 12,37 (s a) 1 H juntos]. EMAR: [M+H]⁺ calc. 481,2358; encontrado 481,2354; error - 0,78 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 24. Obtenido con un rendimiento del 26% a partir del intermedio 18c usando el alcohol 24a.</p>

(continuación)



Ejemplo 30 de referencia: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-bencil-2-(dimetilamino)etilo.



5

Preparación del Compuesto 30a: (S)-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-fenilpropanamida.

A una solución de ácido (S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico (3,53 g, 21,2 mmol), clorhidrato de dimetilamina (2,07 g, 1,2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 3,25 g, 1 equiv.) y diisopropilamina (DIPEA, 4,43 ml, 1,2 equiv.) en THF (60 ml) se le añadió diisopropilcarbodiimida (DIC, 3,65 ml, 1,1 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con NaOH 1 N, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice dando **30a** (2,36 g, 62%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 2,83 - 2,92 (m, 7 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 4,66 (t, J = 6,67 Hz, 1 H), 7,15-7,33 (m, 5 H).

15 Preparación del Compuesto 30b: (S)-1-dimetilamino-3-fenilpropan-2-ol.

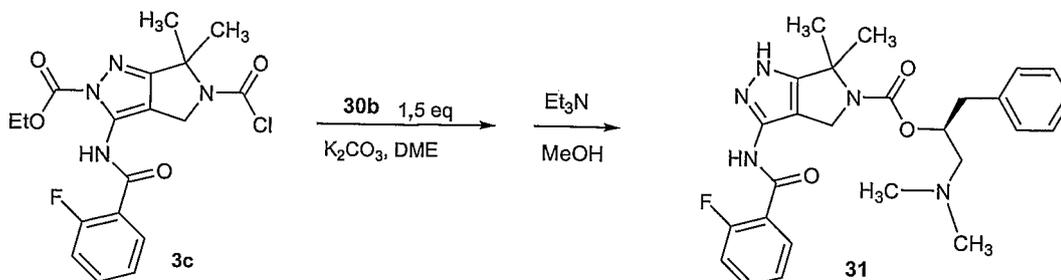
A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,99 g, 52,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución del intermedio **30a** (2,35 g, 13,1 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con Na₂CO₃ saturado hasta que cesó la efervescencia. La mezcla resultante se filtró a través de celite y la torta de filtrado se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo restante se disolvió en éter. La solución se extrajo con HCl 2 N dos veces. La fase acuosa combinada se lavó con éter y se basificó con NaOH sólido hasta pH = 10. La solución básica se extrajo con éter dos veces. Los extractos de éter combinados se secaron sobre K₂CO₃ anhidro, se filtraron y se concentraron dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,6 g, 74%). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 2,24 (s, 6 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H), 2,63 - 2,79 (m, 2 H), 3,87 - 3,99 (m, 1 H), 7,12 - 7,31 (m, 5 H).

25 Una solución del intermedio **1c** (165 mg, 0,42 mmol), alcohol **30b** (104 mg 1,5 equiv.) y carbonato potásico (117 mg, 2 equiv.) en 1,2-dimetoxietano (DME, 2 ml) se calentó a 130°C durante 40 minutos en un reactor microondas. La solución aún caliente se filtró después para retirar los sólidos, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo restante se disolvió en metanol (1,0 ml), se añadió trietilamina (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título **30** (90 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 46%. RMN

30

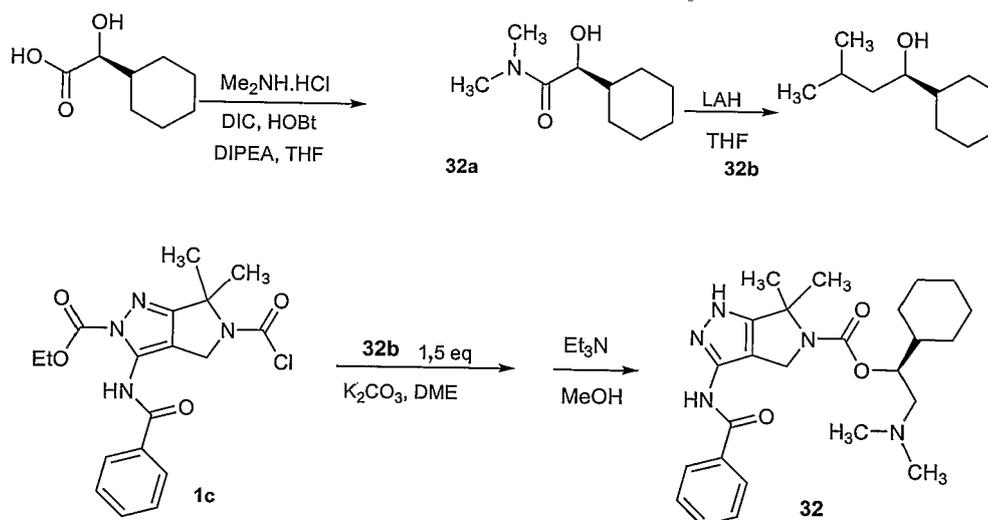
de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,51 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 2,37 (s, 6 H), 2,58 (dd, $J = 13,60, 3,02$ Hz, 1 H), 2,76 (dd, $J = 13,22, 8,69$ Hz, 1 H), 2,82 - 2,90 (m, 1 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 4,49 - 4,73 (m, 2 H), 5,18 - 5,28 (m, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 4 H), 7,53 (t, $J = 7,43$ Hz, 2 H), 7,61 (t, $J = 7,30$ Hz, 1 H), 7,95 (t, $J = 6,42$ Hz, 2 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

5 **Ejemplo 31 de referencia: 3-[(2-fluorobenzil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-bencil-2-(dimetilamino)etilo.**



10 El compuesto del título **31** se preparó con un rendimiento del 56% por el **Procedimiento del Ejemplo 30**. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,50 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 2,43 (s, 6 H), 2,63 - 2,71 (m, 1 H), 2,79 - 2,91 (m, 2 H), 2,97 (dd, $J = 13,72, 5,41$ Hz, 1 H), 4,53 - 4,74 (m, 2 H), 5,21 - 5,31 (m, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 5 H), 7,33 (t, $J = 7,55$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H), 7,74 - 7,88 (m, 1 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,2\text{HOAc}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza de referencia.

Ejemplo 32: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-ciclohexil-2-(dimetilamino)etilo.



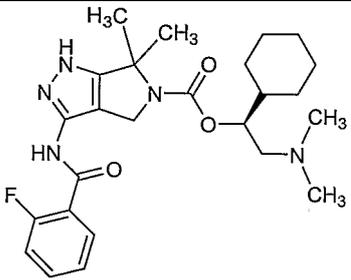
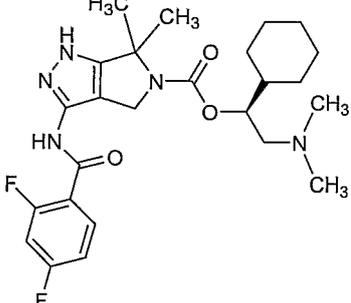
15 **Preparación del Compuesto 32a: (S)-2-ciclohexil-2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida.**

El compuesto del título **32a** se preparó con un rendimiento del 75% por el **Procedimiento del Ejemplo 30a**. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 1,09 - 1,30 (m, 4 H), 1,38 - 1,55 (m, 3 H), 1,64 (d, $J = 11,08$ Hz, 2 H), 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 3,01 (d, $J = 6,04$ Hz, 6 H), 4,23 (d, $J = 2,77$ Hz, 1 H).

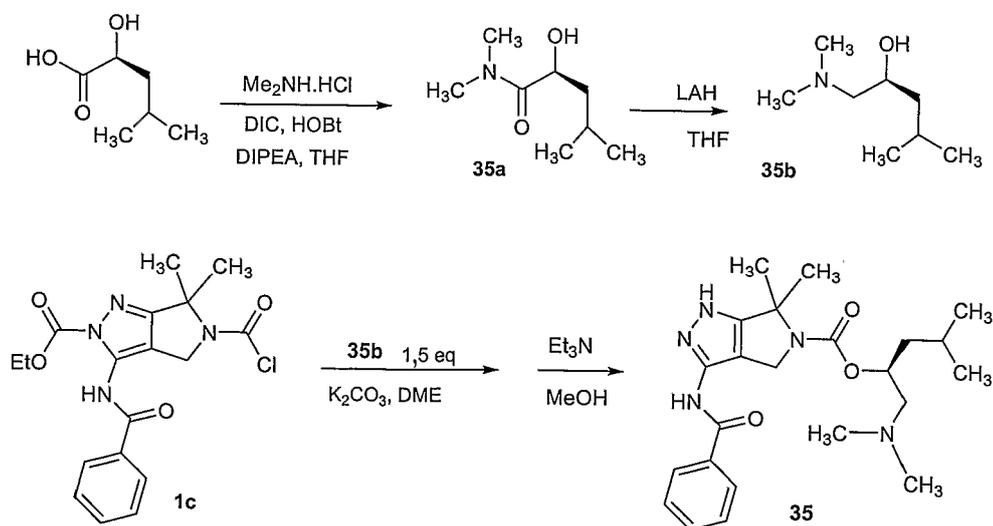
20 **Preparación del Compuesto 32b: (S)-1-ciclohexil-2-(dimetilamino)etanol.**

El compuesto del título **32b** se preparó con un rendimiento del 47% por el **Procedimiento del Ejemplo 30b**. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 1,04 - 1,26 (m, 6 H), 1,58 - 1,82 (m, 5 H), 2,90 (d, $J = 5,04$ Hz, 3 H), 2,96 (d, $J = 5,04$ Hz, 3 H), 2,98 - 3,03 (m, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 11,34 (s a, 1 H).

25 El compuesto del título **32** se preparó con un rendimiento del 34% por el **Procedimiento del Ejemplo 30**. ^1RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,06 - 1,36 (m, 5 H), 1,61 - 1,84 (m, 12 H), 2,46 (s, 6 H), 2,62 - 2,75 (m, 1 H), 2,88 (dd, $J = 13,35, 9,06$ Hz, 1 H), 4,58 - 4,77 (m, 2 H), 4,89 - 4,97 (m, 1 H), 7,52 (t, $J = 7,43$ Hz, 2 H), 7,60 (t, $J = 7,30$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,30$ Hz, 2 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p data-bbox="247 604 279 638">33</p>	<p data-bbox="689 302 1278 392">3-[(2-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-ciclohexil-2-(dimetilamino)etilo.</p> <p data-bbox="689 403 1278 571">RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,07 - 1,35 (m, 5 H), 1,62 - 1,84 (m, 12 H), 2,52 (s, 6 H), 2,72 - 2,84 (m, 1 H), 2,95 (dd, J = 13,47, 9,19 Hz, 1 H), 4,60 - 4,79 (m, 2 H), 4,90 - 4,96 (m, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 - 7,86 (m, 1 H). Anál. (C₂₅H₃₄N₅O₃F·0,4HOAc·0,3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p data-bbox="689 593 1029 627">Procedimiento del Ejemplo 32</p>
 <p data-bbox="247 992 279 1025">34</p>	<p data-bbox="689 667 1278 757">3-[(2,4-difluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-ciclohexil-2-(dimetilamino)etilo.</p> <p data-bbox="689 768 1278 936">RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,08 - 1,37 (m, 5 H), 1,64 - 1,87 (m, 12 H), 2,45 (s, 6 H), 2,62 - 2,74 (m, 1 H), 2,87 (dd, J=13,35, 9,06 Hz, 1 H), 4,57 - 4,79 (m, 2 H), 4,89 - 4,96 (m, 1 H), 7,05 - 7,22 (m, 2 H), 7,81 - 7,95 (m, 1 H). Anál. (C₂₅H₃₃N₅O₃F₂·0,3HOAc·0,4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p data-bbox="689 958 1029 992">Procedimiento del Ejemplo 32</p>

Ejemplo 35 de referencia: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-[(dimetilamino)metil]-3-metilbutilo.



5 Preparación del Compuesto 35a: (S)-2-hidroxi-N,N,4-trimetilpentanamida.

El compuesto del título **35a** se preparó con un rendimiento del 61% por el **Procedimiento del Ejemplo 30a**. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,94 - 1,01 (m, 6 H), 1,27 - 1,36 (m, 1 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,95 - 2,04 (m, 1 H), 2,70 (s a, 1 H), 2,99 (d, J = 13,35 Hz, 6 H), 4,40 (dd, J = 10,07, 2,01 Hz, 1 H).

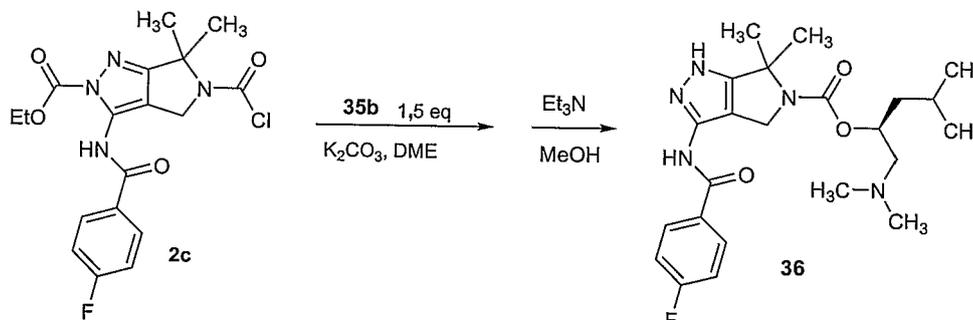
Preparación del Compuesto 35b: (S)-1-(dimetilamino)-4-metilpenta-2-ol.

10 El compuesto del título **35b** se preparó con un rendimiento del 63% por el **Procedimiento del Ejemplo 30b**. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 0,93 (dd, J = 6,55, 3,78 Hz, 6 H), 1,05-1,17 (m, 1 H), 1,32 - 1,47 (m, 1 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 2,16 - 2,56 (m, 8 H), 3,73 - 3,90 (m, 1 H), 4,39 (s a, 1 H).

15 El compuesto del título **35** se preparó con un rendimiento del 54% por el **Procedimiento del Ejemplo 30**. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 0,92 - 1,00 (m, 6 H), 1,36 - 1,48 (m, 1 H), 1,53 - 1,63 (m, 1 H), 1,67 - 1,80 (m, 7 H), 2,37 (s, 6 H), 2,48 (dd, J = 12,84, 3,27 Hz, 1 H), 2,56 - 2,74 (m, 1 H), 4,54 - 4,78 (m, 2 H), 5,05 - 5,16 (m, 1 H), 7,52 (t, J =

7,55 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 7,18 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,30 Hz, 2 H). Anál. (C₂₃H₃₃N₅O₃·0,1HOAC·0,1H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

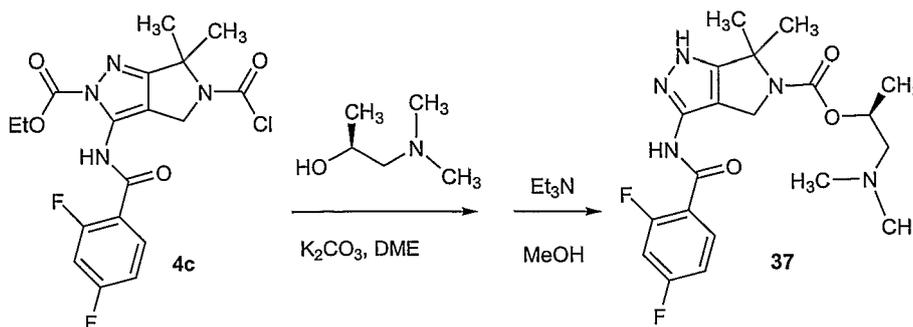
Ejemplo 36 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-[(dimetilamino)metil]-3-metilbutilo.



5

El compuesto del título 36 se preparó con un rendimiento del 22% a partir de **2c** por el **Procedimiento del Ejemplo 35**. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 0,97 (d, J = 6,55 Hz, 6 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,54 - 1,61 (m, 1 H), 1,64 - 1,77 (m, 7 H), 2,40 (s, 6 H), 2,44 - 2,57 (m, 1 H), 2,59 - 2,79 (m, 1 H), 4,52 - 4,74 (m, 2 H), 5,05 - 5,18 (m, 1 H), 7,25 (t, J = 8,69 Hz, 2 H), 7,93 - 8,09 (m, 2 H). Anál. (C₂₃H₃₂N₅O₃F·0,2HOAc) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

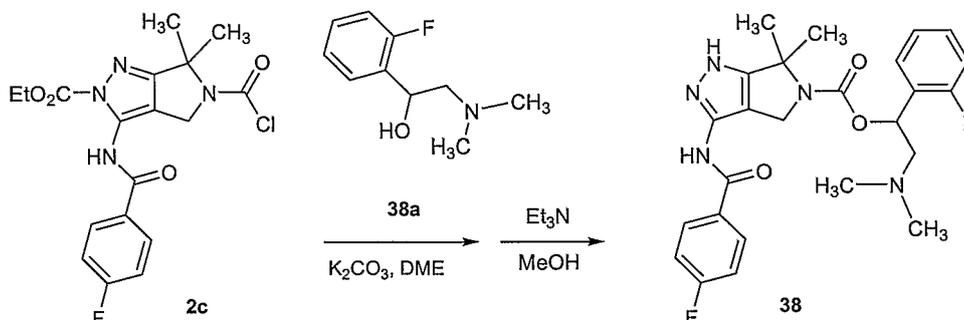
Ejemplo 37 de referencia: 3-[(2,4-difluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-metiletilo.



El compuesto del título **37** se preparó con un rendimiento del 25% por un procedimiento similar al del ejemplo 1 usando (S)-(+)-1-dimetilamino-2-propanol. RMN de ¹H(400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,26 - 1,35 (m, 3 H), 1,73 (s, 6 H), 2,47 (s, 6 H), 2,55 - 2,66 (m, 1 H), 2,74 - 2,91 (m, 1 H), 4,60 - 4,75 (m, 2 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,82 - 7,92 (m, 1 H). Anál. (C₂₀H₂₅F₂N₅O₃·0,4H₂O·0,3HOAc) C, H, N. CLEM (M+H⁺): 422,3.

15

Ejemplo 38 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-(2-fluorofenil)etilo.



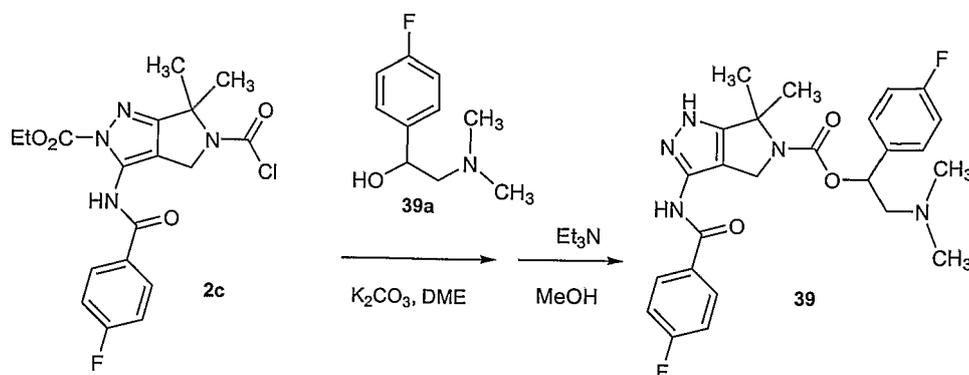
Preparación del Compuesto 38a: 2-Dimetilamino-1-(2-fluoro-fenil)-etanol.

2-Amino-1-(2-fluoro-fenil)-etanol (2,18 g, 14,1 mmol) se metiló por el procedimiento usado para preparar el intermedio **1d**, dando **38a** (2,26 g, 12,3 mmol) en forma de un aceite en bruto (rendimiento del 88%). RMN de ¹H(MeOD) δ: 2,54 (s, 6 H), 2,66 (dd, J = 9,09, 12,88 Hz, 1 H), 2,81 (dd, J = 9,09, 12,88 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 3,28, 9,09 Hz, 1 H), 7,19-7,28 (m, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,43-7,51 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 184,2. El intermedio **2c** (298 mg, 0,729 mmol) y el alcohol **38a** (200 mg, 1,09 mmol) se acoplaron por el **Procedimiento del Ejemplo 1**, dando **38** (10 mg, 3%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (MeOD, una

25

mezcla de rotámeros, solo se presentan los desplazamientos químicos de la forma principal) δ : 1,53 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,96 (s, 6 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 4,75-4,86 (m, 2 H), 6,29-6,36 (m, 1 H), 7,07-7,24 (m, 4 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 7,43-7,53 (m, 1 H), 7,87-7,97 (m, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₇F₂N₅O₃·1,88TFA·0,88etanol) C, H, N, F. CLEM (IQPA, M+H⁺): 484,2.

5 **Ejemplo 39 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)etilo.**

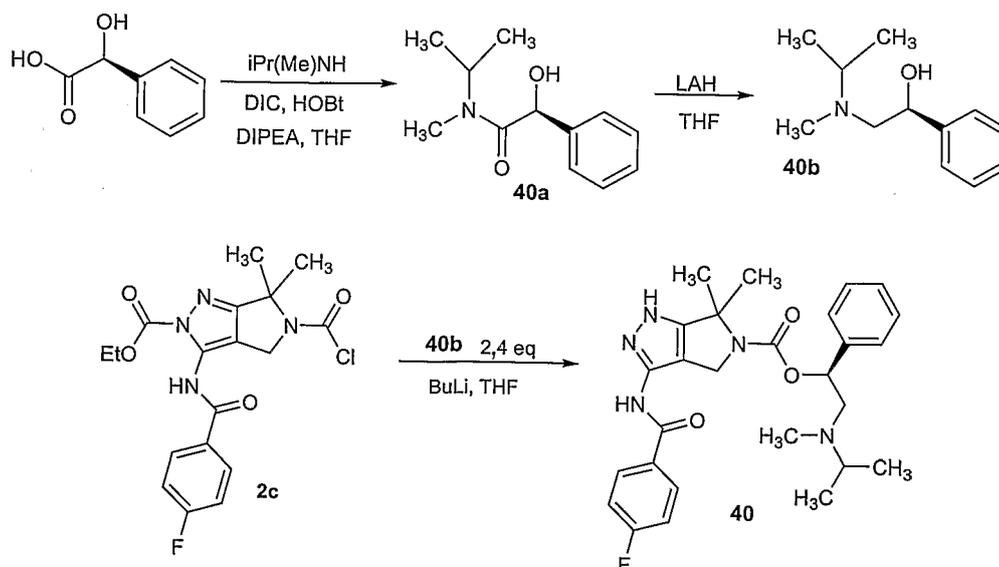


Preparación del Compuesto 39a: 2-Dimetilamino-1-(4-fluoro-fenil)-etanol

10 2-amino-1-(4-fluoro-fenil)-etanol (2,10 g, 13,5 mmol) se metiló por el procedimiento usado para preparar el intermedio **1d**, dando **39a** (1,24 g, 6,78 mmol) en forma de un aceite (rendimiento del 50%). RMN de ¹H (MeOD) δ : 2,55 (s, 6 H), 2,62 (dd, J = 3,79, 12,88 Hz, 1 H), 2,83 (dd, J = 9,09, 12,88 Hz, 1 H), 5,01 (dd, J = 3,54, 9,09 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J = 5,31, 8,59 Hz, 2 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 184,2.

15 El intermedio **2c** (290 mg, 0,710 mmol) y el alcohol **39a** (260 mg, 1,42 mmol) se acoplaron por el **Procedimiento del Ejemplo 1**, dando el compuesto **39** (27 mg, 7%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (MeOD, una mezcla de rotámeros, solo se presentan los desplazamientos químicos de la forma principal) δ : 1,52 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,32-3,40 (m, 1 H), 3,66-3,77 (m, 1 H), 4,77-4,86 (m, 2 H), 6,04-6,11 (m, 1 H), 7,04-7,23 (m, 4 H), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,87-7,98 (m, 2 H). Anál. (C₂₅H₂₇F₂N₅O₃·2,03TFA·0,89, agua) C, H, N, F. CLEM (IQPA, M+H⁺): 484,2.

20 **Ejemplo 40 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-[isopropil(metil)amino]-1-feniletilo.**



Preparación del Compuesto 40a: (S)-2-hidroxi-N-isopropil-n-metil-2-fenilacetamida.

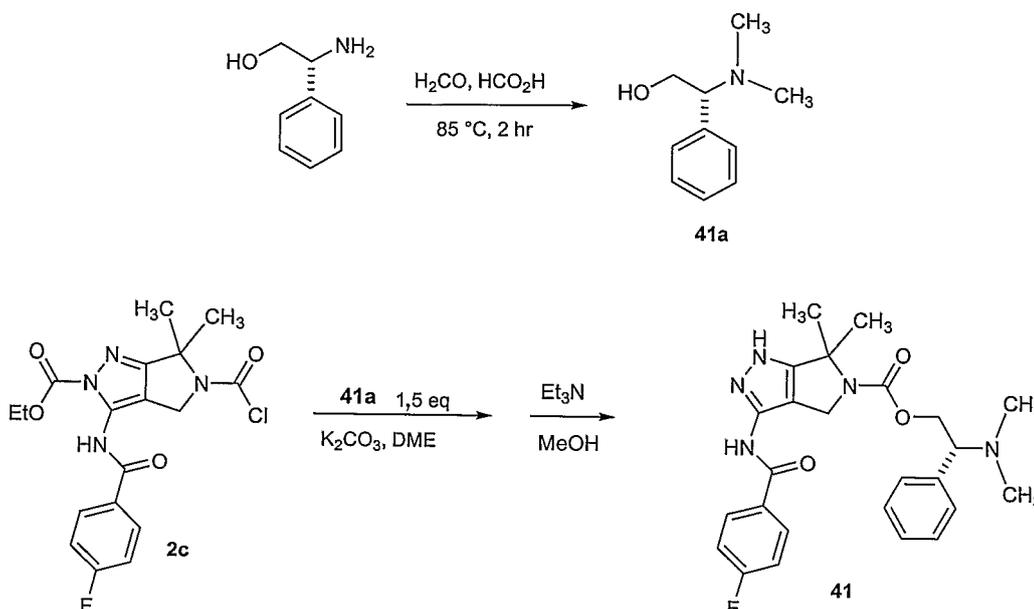
25 El compuesto del título **40a** se preparó con un rendimiento del 44% en forma de un aceite por el **Procedimiento del Ejemplo 30a** usando isopropilmetilamina. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 0,55 (d, J = 6,55 Hz, 1,5 H), 1,03 (d, J = 6,80 Hz, 1,5 H), 1,16 (t, J = 6,67 Hz, 3 H), 2,56 (s, 1,5 H), 2,86 (s, 1,5 H), 3,80-3,96 (m, 0,5 H), 4,87 - 4,95 (m, 0,5 H), 5,19 (d, J = 31,98 Hz, 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 5 H).

Preparación del Compuesto 40b: (S)-2-(isopropil(metil)amino)-1-feniletanol.

El compuesto del título **40b** se preparó con un rendimiento del 84% por el **Procedimiento del Ejemplo 30b**. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,02 (dd, $J = 11,46, 6,67$ Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 2,46 - 2,63 (m, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 1 H), 4,70 (dd, $J = 9,06, 3,78$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 4 H).

5 A una solución de (S)-2-(isopropil(metil)amino)-1-feniletanol **40b** (227 mg, 1,18 mmol) en THF (2 ml) se le añadió solución 1,6 M de butilitio en hexano (0,73 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se le añadió 5-(clorocarbonil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo **2c** (200 mg, 0,49 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título **40** con un rendimiento del 4% (10 mg) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,06 (dd, $J = 21,65, 6,55$ Hz, 6 H), 1,62 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,62 - 2,72 (m, 1 H), 2,88 - 3,04 (m, 2 H), 4,82 (s a, 2 H), 5,81 (dd, $J = 9,19, 3,40$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 3 H), 7,34 - 7,44 (m, 4 H), 7,97 - 8,06 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}\cdot 0,2\text{HOAc}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

15 **Ejemplo 41 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (R)-2-(dimetilamino)-2-feniletano.**

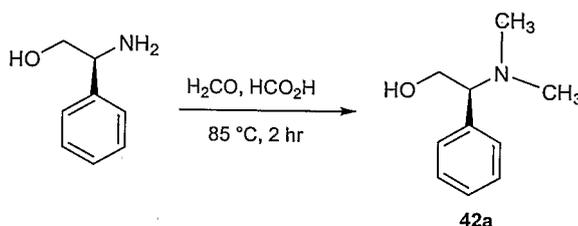


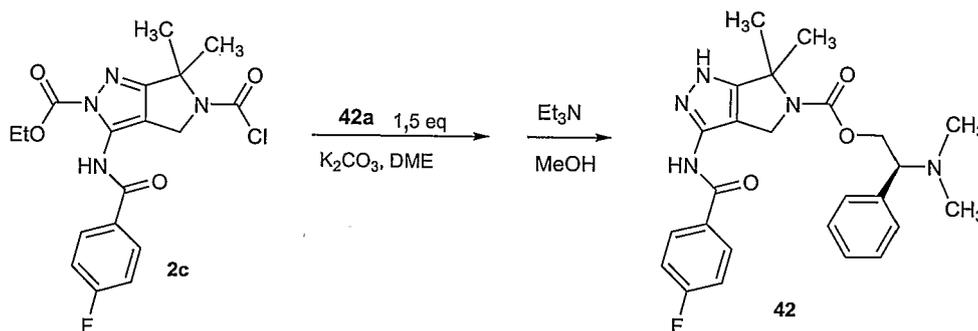
Preparación del Compuesto 41a: (R)-2-(dimetilamino)-2-feniletanol.

20 El compuesto del título **41a** se preparó con un rendimiento del 90% por el **Procedimiento del Ejemplo 1d** usando (R)-2-amino-2-feniletanol. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 2,21 (d, $J = 1,26$ Hz, 6 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 5 H).

25 El compuesto del título **41** se preparó con un rendimiento del 18% por el **Procedimiento del Ejemplo 30** a partir del compuesto **2c**. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,65 (d, $J = 11,08$ Hz, 6 H), 2,33 (s, 6 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 4,38 - 4,56 (m, 4 H), 7,20 - 7,34 (m, 3 H), 7,38 (t, $J = 4,53$ Hz, 4 H), 7,93 - 8,07 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}\cdot 0,2\text{HOAc}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 42 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-2-feniletano.



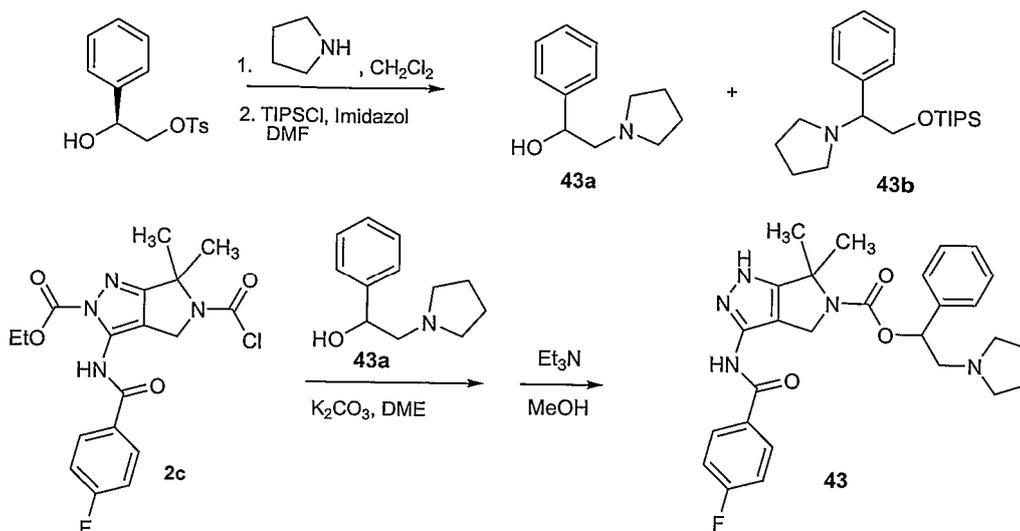


Preparación del Compuesto 42a: (S)-2-(dimetilamino)-2-feniletanol.

5 El compuesto del título **42a** se preparó con un rendimiento del 97% por el **Procedimiento del Ejemplo 1d** usando (S)-2-amino-2-feniletanol. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 2,20 (s, 6 H), 3,35 (t, J = 6,17 Hz, 1 H), 3,79 (dd, J = 11,33, 6,29 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J = 11,33, 6,04 Hz, 1 H), 7,23 - 7,37 (m, 5 H).

El compuesto del título **42** se preparó con un rendimiento del 12% por el **Procedimiento del Ejemplo 30**. ^1H RMN. 1,65 (d, J = 11,33 Hz, 6 H), 2,33 (s, 6 H), 3,61 - 3,76 (m, 1 H), 4,37 - 4,58 (m, 4 H), 7,25 (c, J = 8,64 Hz, 2 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,38 (t, J = 4,66 Hz, 4 H), 7,93 - 8,07 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}\cdot 0,4\text{HOAc}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

10 **Ejemplo 43 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 1-fenil-2-pirrolidin-1-iletanol.**



Preparación del Compuesto 43a: 1-Fenil-2-pirrolidin-1-iletanol.

15 Se añadió pirrolidina (1,06 ml, 12,8 mmol) a una solución de (S)-(+)-1-fenil-1,2-etanodiol-2-tosilato (745,8 mg, 2,55 mmol) en diclorometano (2,55 ml). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 28 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y salmuera (5 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando una mezcla de 1-fenil-2-pirrolidin-1-iletanol y 2-fenil-2-pirrolidin-1-iletanol en forma de un aceite amarillo (541,2 mg). Como la presencia de productos isoméricos sugiere la formación de un intermedio epóxido, puede haber ocurrido racemización en esta reacción. La mezcla de alcoholes se disolvió en DMF (1,45 ml), se añadieron cloruro de triisopropilsililo (154 μl , 0,72 mmol) e imidazol (99 mg, 1,45 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}/\text{EtOAc}$ ac. conc. 1/19/80), dando el alcohol 43a (155,9 mg, 32%) en forma de un sólido blanco y el éter de sililo 43b (135,8 mg, 15%) en forma de un aceite amarillo. 43a: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,64 (m, 4 H), 2,53 (m, 5 H, parcialmente oculto por el disolvente), 2,60 (dd, J = 7,8, 12,1 Hz, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 5,05 (s a, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,32 (m, 4 H). Anál. ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}\cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 192,4.

20

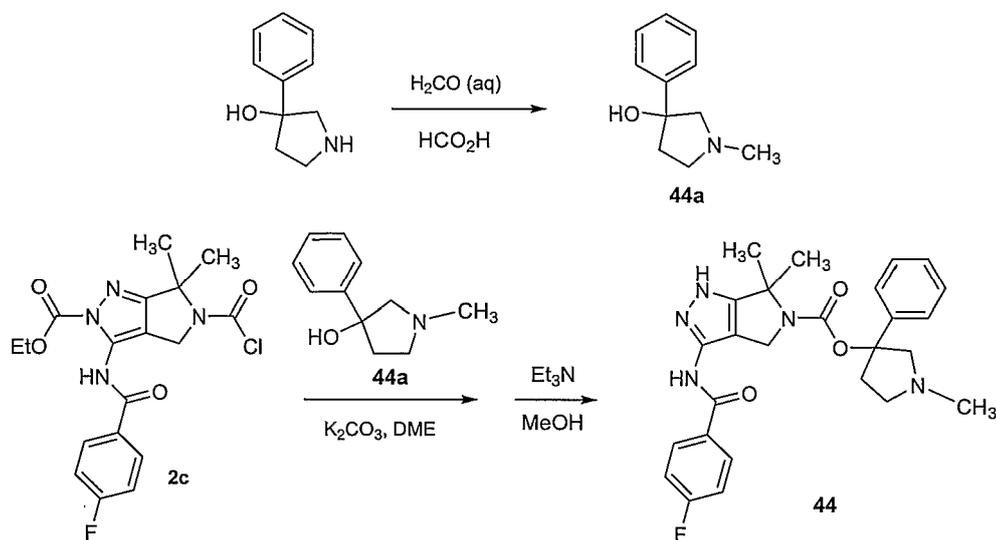
25

30

El intermedio **2c** (210 mg, 0,514 mmol) y el alcohol 43a (147,5 mg, 0,771 mmol) se acoplaron por el **Procedimiento del Ejemplo 1**, dando **43** (57,3 mg, 22%) en forma de un polvo blanquecino. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,53 (s a, 2 H), 1,63 (m, 8 H), 2,52 (m, 4 H, parcialmente oculto por el disolvente), 2,74 (m, 1 H), [2,85 (m), 3,00 (m) 1 H juntos],

[4,43 (m), 4,64 (s a) 2 H juntos], 5,78 (dd, $J = 5,8, 8,1$ Hz, 1 H), 7,35 (m, 7 H), 8,07 (s a, 2 H), 10,97 (m, 1 H), [12,24 (s a), 12,49 (s a) 1 H juntos]. Anál. ($C_{27}H_{30}FN_5O_3 \cdot 0,7H_2O$) C, H, N, F. CLEM (IQPA, $M+H^+$): 492,4. EMAR: $[M+H]^+$ calc. 492,24054; encontrado 492,24017; error - 0,76 ppm.

5 **Ejemplo 44 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de 1-metil-3-fenilpirrolidin-3-ilo.**

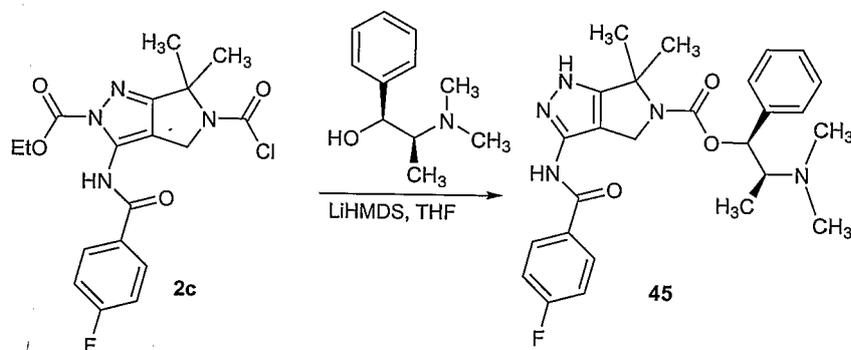


Preparación del compuesto 44a: 1-Metil-3-fenil-pirrolidin-3-ol.

10 Una mezcla de 3-fenil-pirrolidin-3-ol (2,01 g, 11,67 mmol), 5,8 ml de ácido fórmico acuoso al 88%, y 11,7 ml de solución acuosa de formaldehído al 37% se agitó en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas, obteniendo una temperatura interna máxima de 86°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se extrajo con 20 ml de éter dietílico, después la fase acuosa restante se basificó con hidróxido sódico acuoso al 50% para llevar el pH a 8. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con $NH_4OH/EtOH/EtOAc$ ac. conc. 1/19/80) dando **44a** (260,4 mg, 12%) en forma de un líquido amarillo. RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : 2,02 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,63 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,79 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H). Anál. ($C_{11}H_{15}NO \cdot 0,16H_2O$) C, H, N. CLEM (IQPA, $M+H^+$): 178,4.

20 El intermedio **2c** (201,1 mg, 0,49 mmol) y el alcohol **44a** (131 mg, 0,74 mmol) se acoplaron por el **Procedimiento del Ejemplo 1**, dando **44** (72,1 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : [1,52 (d, $J = 9,3$ Hz), 1,76 ($J = 14,4$ Hz) 6 H juntos], 2,24 (septuplete, $J = 7,3$ Hz, 1 H), [2,30 (s) 3 H juntos], 2,39 (m, 1 H), 2,57 (quint, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,85 (t, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 3,22 (t, $J = 10,0$ Hz, 1 H), [4,37 (s a), 4,69 (s a) 2 H juntos], 7,21 (m, 1 H), 7,32 (m, 6 H), 8,08 (m, 2 H), 10,97 (m a, 1 H), 12,48 (m a, 1 H). Anál. ($C_{26}H_{28}FN_5O_3 \cdot 0,45H_2O$) C, H, N, F. CLEM (IQPA, $M+H^+$): 478,4. EMAR: $[M+H]^+$ calc. 478,2249; encontrado 478,2240; error - 1,83 ppm.

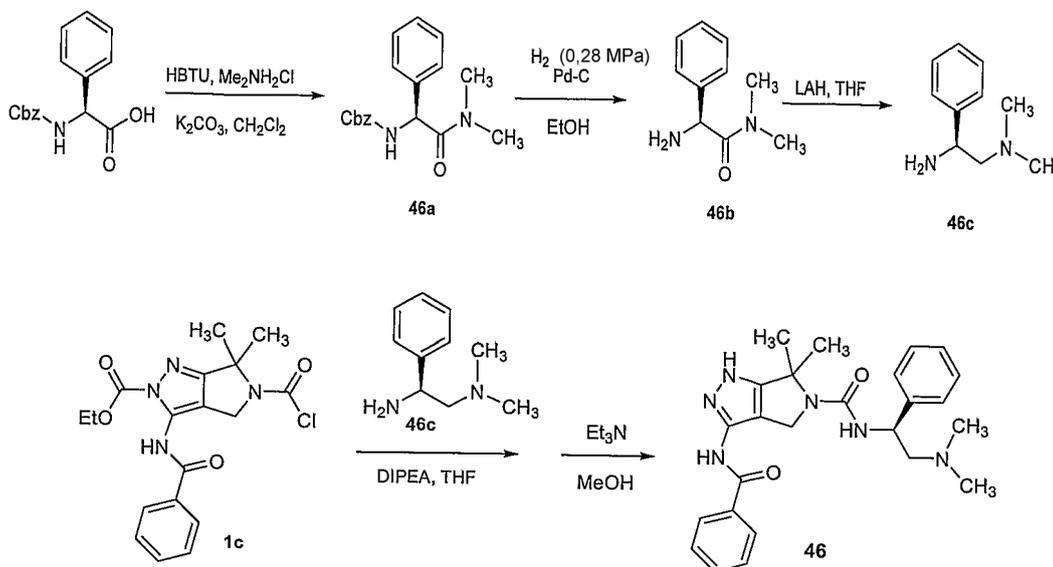
25 **Ejemplo 45 de referencia: 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S,2S)-2-(dimetilamino)-1-fenilpropilo.**



30 A una solución de (1S,2S)-2-dimetilamino-1-fenilpropan-1-ol (210 mg, 1,18 mmol) en THF (2 ml) se le añadió solución 1 M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en hexano (1,17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se le añadió 5-(4-fluorobenzoil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo **2c** (200 mg, 0,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró a sequedad a presión

reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título 45 (20 mg) con un rendimiento del 0,4% en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 0,81 (d, $J = 7,05$ Hz, 3 H), 1,58 (s, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,88 (d, $J = 23,42$ Hz, 1 H), 2,48 (s, 6 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H), 4,70 (s a, $J = 13,09$ Hz, 2 H), 5,69 (d, $J = 9,32$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 3 H), 7,35 - 7,46 (m, 4 H), 8,03 (dd, $J = 8,81, 5,29$ Hz, 2 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}\cdot 0,2\text{HOAc}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 46 de referencia, 3-(benzoilamino)-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



10 Preparación del Compuesto 46a: [(1S)-2-(dimetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-carbamato de bencilo.

A una mezcla de ácido (2S)-{[(benciloxi)carbonil]amino}(fenil)acético (196 g, 688 mmol), HBTU (261 g, 688 mmol), y diclorometano (2,8 l) se le añadieron secuencialmente carbonato potásico (285 g, 2,06 mol) y clorhidrato de dimetilamina (84,1 g, 1031 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (2 x 500 ml) y el filtrado se concentró hasta un residuo. Se añadió agua (1 l) al residuo y la solución se mantuvo en un purificador ultrasónico durante 2 horas. Los sólidos precipitados se recogieron y se lavaron con agua (4 x 300 ml), hexano (2 x 500 ml), y se secaron al vacío durante 24 horas. El sólido producto bruto se disolvió en cloroformo (300 ml) y los sólidos no disueltos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en hexano/acetato de etilo (2:1) (250 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexano/acetato de etilo (3:1) (100 ml) y se secaron a alto vacío a 40°C durante 24 horas dando 46a (100,0 g, 47%) en forma de un sólido cristalino blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,88 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 5,01 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 5,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,32 (m, 10 H).

Preparación del Compuesto 46b: (2S)-2-amino-N,N-dimetil-2-fenilacetamida.

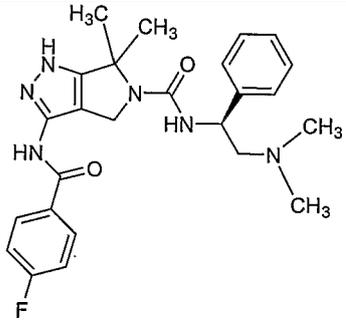
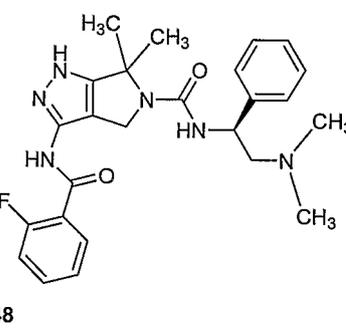
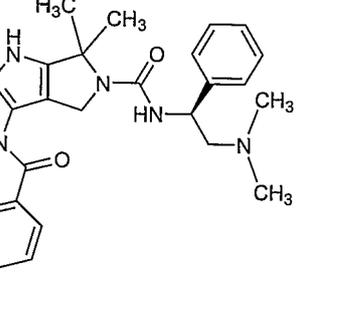
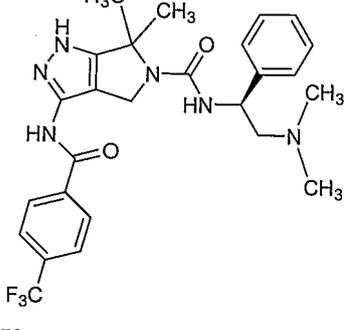
A una solución de 46a (80,0 g, 256 mmol) en etanol (1,2 l) se le añadió una suspensión de Pd/C (10%, 9,0 g) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó en un aparato Parr en hidrógeno (0,28 MPa (40 psi)) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de celite. El tampón de filtrado se lavó con etanol (2 x 200 ml) y el filtrado combinado se concentró dando 46b (40,2 g, 88%) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,85 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 4,72 (s, 1 H), 7,33 (m, 5 H).

30 Preparación del Compuesto 46c: N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina.

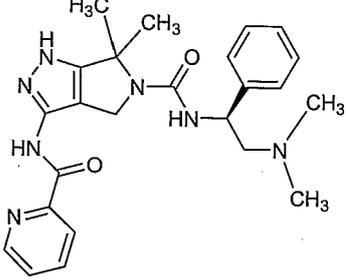
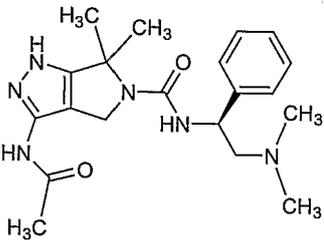
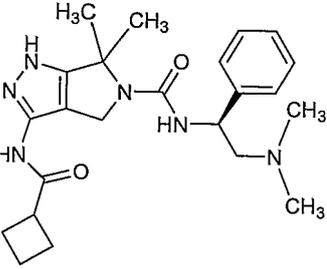
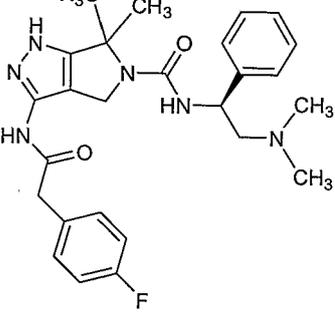
Un matraz que contiene THF seco (2300 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió mediante un baño de hielo-agua. Se añadieron gránulos de hidruro de litio y aluminio (59,0 g, 1555 mmol). A esta suspensión de LAH, se le añadió una solución de amida 46b (123,0 g, 691 mmol) en THF seco (800 ml) lentamente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió a 10°C . La mezcla de reacción enfriada se inactivó lentamente con solución saturada de sulfato sódico (380 ml) y se agitó durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo (4 x 500 ml). El filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice (metanol al 10%, trietilamina al 5% en cloroformo) dando 46c (66,7 g, 59%) en forma de un líquido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,24 (dd, $J = 3,6, 12,1$ Hz, 1 H), 2,29 (s, 6 H), 2,47 (dd, $J = 10,6, 12,1$ Hz, 1 H), 4,07 (dd, $J = 3,6, 10,4$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,37 (m, 4 H).

A una solución de 3-(benzoilamino)-5-(clorocarbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo 1c (120 mg, 0,31 mmol) y N-[(2S)-2-amino-2-feniletíl]-N,N-dimetilamina (76 mg, 1,5 equiv.) en THF (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (54 μl , 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y trietilamina (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título 46 con un rendimiento del 20% (27 mg) en forma de

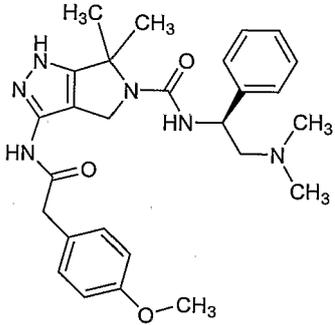
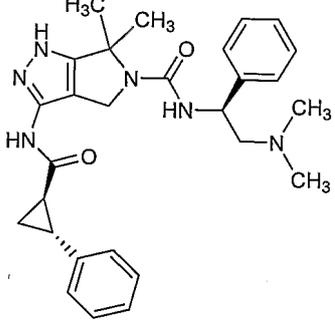
una espuma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,60 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 2,42 (s, 6 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,84 - 3,02 (m, 1 H), 4,55 - 4,71 (m, 2 H), 5,01 (dd, $J = 10,36, 4,04$ Hz, 1 H), 7,16 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,34 (m, 4 H), 7,37 - 7,54 (m, 3 H), 7,82 - 7,92 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,0\text{HOAc} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p>47</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,63 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H), 2,42 - 2,50 (m, 1 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H), 4,57 - 4,70 (m, 2 H), 4,81 - 4,96 (m, 1 H), 5,85 - 5,95 (m, 1 H), 6,99 - 7,30 (m, 7 H), 7,86 - 7,95 (m, 2 H), 10,27 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 0,81\text{HOAc}$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 465,1.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 45% a partir del intermedio 2c usando la amina 46c.</p>
 <p>48</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-3-[(2-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,68 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,45 (s, 6 H), 2,62 (dd, $J = 12,72, 4,41$ Hz, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 1 H), 4,67 - 4,82 (m, 2 H), 5,07 (dd, $J = 10,70, 4,41$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,43 (m, 7 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 37% a partir del intermedio 3c usando la amina 46c.</p>
 <p>49</p> <p>Ejemplo de referencia 49</p>	<p>3-[(2,4-difluorobenzoyl)amino]-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,68 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,44 (s, 6 H), 2,61 (dd, $J = 12,84, 4,28$ Hz, 1 H), 2,93 - 3,01 (m, 1 H), 4,74 (m, 2 H), 5,07 (dd, $J = 10,58, 4,53$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,43 (m, 7 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2\text{HOAc}$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 483,3.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 35% a partir del intermedio 4c usando la amina 46c.</p>
 <p>50</p> <p>Ejemplo de referencia 50</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-[(4-(trifluorometil)benzoyl)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,72 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 2,61 (s, 6 H), 2,86 (dd, $J = 12,81, 4,33$ Hz, 1 H), 3,16 (dd, $J = 12,81, 11,11$ Hz, 1 H), 4,68 - 4,81 (m, 2 H), 5,17 (dd, $J = 10,83, 4,24$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,48 (m, 5 H), 7,86 (d, $J = 8,10$ Hz, 2 H), 8,15 (d, $J = 8,10$ Hz, 2 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}_3 \cdot 0,7\text{HOAc} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24%.</p>

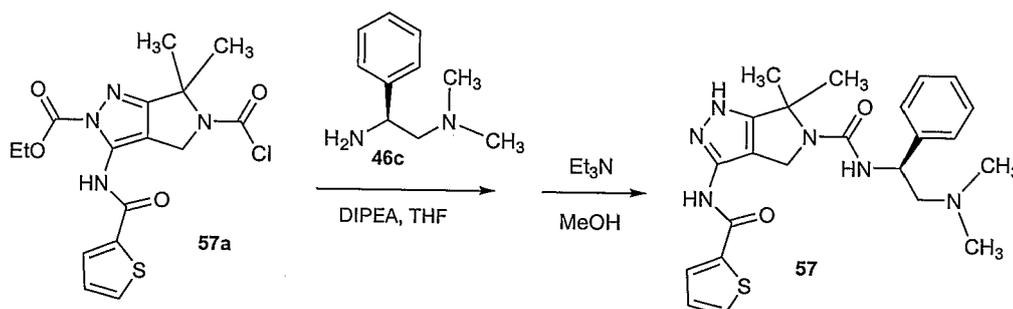
(continuación)

 <p>51</p> <p>Ejemplo de referencia</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[[piridin-2-ilcarbonil]amino]-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,69 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 2,52 (s, 6 H), 2,72 (dd, J = 12,97, 4,15 Hz, 1 H), 3,06 (t, J = 11,83 Hz, 1 H), 4,72 - 4,85 (m, 2 H), 5,11 (dd, J = 10,83, 4,28 Hz, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, J = 7,18, 7,18 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 4 H), 7,62 (dd, J = 6,67, 5,67 Hz, 1 H), 8,03 (t, J = 7,68 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 4,53 Hz, 1 H). Anál. (C₂₄H₂₉N₇O₂·0,3HOAc·0,3H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza. Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 54% a partir del intermedio 6c usando la amina 46c.</p>
 <p>52</p>	<p>3-(acetilamino)-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>¹ H RMN (DMSO-d₆) δ 1,52 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 2,20 (s, 6 H), 2,37-2,45 (m, 1 H), 2,62-2,69 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 10,37 (s, 1 H), 12,24 (s, 1 H); Anál. (C₂₀H₂₈N₆O₂·0,75H₂O·0,2EtOAc) C, H, N. EMAR [M+H]⁺ calculado 385,2347; encontrado 385,2345.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 67% a partir del intermedio 7c usando la amina 46a.</p>
 <p>53</p>	<p>3-[[ciclobutilcarbonil]amino]-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ 1,52 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,76-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,97 (m, 1 H), 2,03-2,07 (m, 2 H), 2,14-2,23 (m, 4 H), 2,26-2,45 (m, 4 H), 3,19-3,27 (m, 2 H), 4,48-4,55 (m, 2 H), 4,98 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 10,23 (s, 1 H), 12,25 (s, 1 H); Anál. (C₂₃H₃₂N₆O₂·1,5H₂O·0,1EtOAc) C, H, N. EMAR [M+H]⁺ calculado 425,2660; encontrado 425,2668.</p> <p>Procedimiento de Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 84% a partir del intermedio 11c usando la amina 46a.</p>
 <p>54</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[[4-fluorofenil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (dmsO-d₆) δ: 1,50 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H), 2,34 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1 H), 2,61 (dd, J = 9,1, 11,9 Hz, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 4,42 (m, 2 H), 4,82 (c, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,18 (d a, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,15 (c, J = 9,1 Hz, 3 H), 7,26 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,32 (m, 4 H), 10,67 (s a, 1 H), 12,29 (s a, 1 H). Anál. (C₂₆H₃₁N₆O₃·0,6H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 479,2566; encontrado 479,2550; error - 3,29 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 45% a partir del intermedio 18c usando la amina 46a.</p>

(continuación)

 <p>55</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-[[4-metoxifenil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (dmso-d₆) δ: 1,50 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 2,15 (s, 6 H), 2,34 (dd, J = 6,1, 12,1 Hz, 1 H), 2,60 (dd, J = 9,4, 12,1 Hz, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,41 (m, 2 H), 4,82 (d de t, J_d = 8,3 Hz, J_t = 7,1 Hz, 1 H), 6,18 (d a, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 10,60 (s a, 1 H), 12,27 (s a, 1 H). Anál. (C₂₇H₃₄N₆O₃ · 0,7H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 491,2765; encontrado 491,2758; error - 1,42 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 60% a partir del intermedio 19c usando la amina 46a.</p>
 <p>56</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[[trans-2-fenilciclopropil] carbonil]amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>¹H RMN(dmso-d₆) δ: 1,34 (s a, 1 H), 1,44 (s a, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 2,18 (s, 6 H), 2,34 (m, 2 H), 2,65 (t a, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,47 (s a, 2 H), 4,85 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,21 (s a, 1 H), 7,16 (m, 4 H), 7,28 (t, J = 6,6 Hz, 4 H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 10,72 (s a, 1 H), 12,27 (s a, 1 H). Anál. (C₂₈H₃₄N₆O₂ · 0,5H₂O) C, H, N. EMAR: [M+H]⁺ calc. 487,2816; encontrado 487,2813; error - 0,62 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46: preparado con un rendimiento del 46% a partir del intermedio 20c usando la amina 46a.</p>

Ejemplo 57 de referencia: N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-6,6-dimetil-3-[(2-tienilcarbonil)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



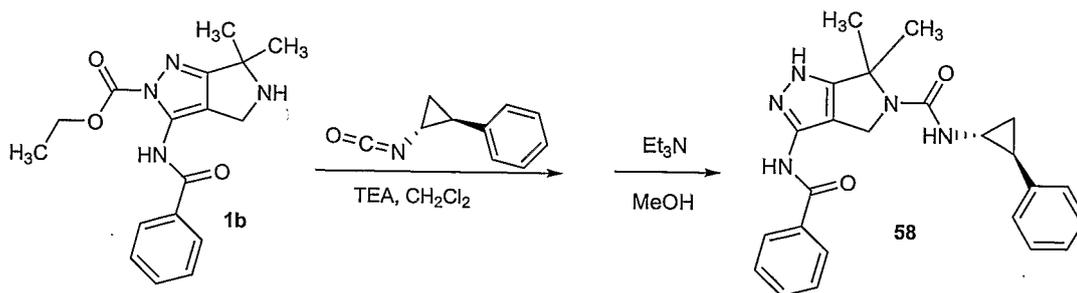
5

Preparación del Compuesto 57a: 5-(clorocarbonyl)-3-(tiofeno-2-carboxamido)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

El compuesto del título se preparó con un rendimiento global del 71% a partir del intermedio **I(g)** usando cloruro de tiofeno-2-carbonilo por el **Procedimiento del Ejemplo 1c**. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,51 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 4,60 (c, J = 7,24 Hz, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 7,17 (dd, J = 4,93, 3,92 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 4,93, 1,14 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 3,79, 1,26 Hz, 1 H), 10,98 (s a, 1 H).

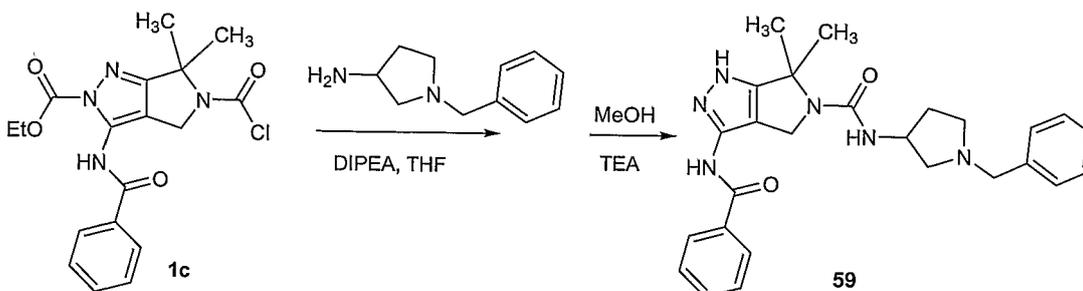
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% a partir de **57a** por un procedimiento similar al del ejemplo 46: RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,70 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 2,89 (s, 6 H), 3,27 (dd, J = 13,01, 4,17 Hz, 1 H), 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 4,67 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 11,62, 4,04 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,28 - 7,47 (m, 5 H), 7,73 - 7,78 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H). Anál. (C₂₃H₂₈N₆O₂S · 1HCl · 25HOAc) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 453,3.

Ejemplo 58 de referencia: 3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.

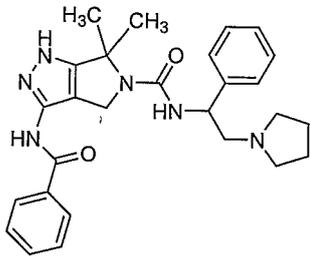
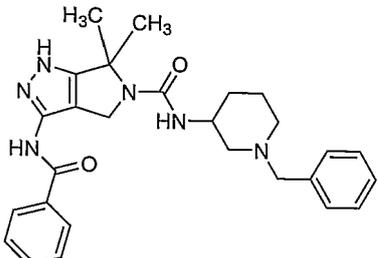
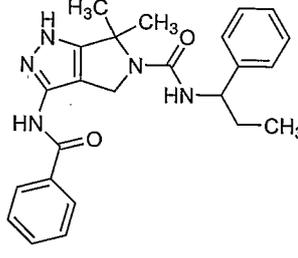
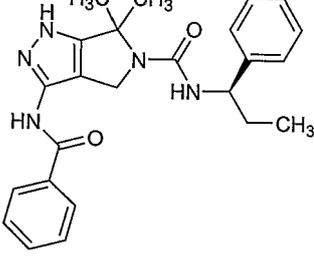


A una solución de 3-(benzoylamino)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo **1b** (85 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (109 μ l, 3 equiv.) en diclorometano (3 ml) se le añadió isocianato de trans-2-fenilciclopropilo (54 μ l, 1,4 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y trietilamina (1 ml), se agitó y purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título **58** con un rendimiento del 58% (63 mg) en forma de una espuma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,01-1,16 (m, 2 H), 1,66 (d, $J = 3,54$ Hz, 6 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 6,99 - 7,09 (m, 3 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,37 - 7,55 (m, 3 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,1\text{HOAc} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. HPLC: >95% de pureza.

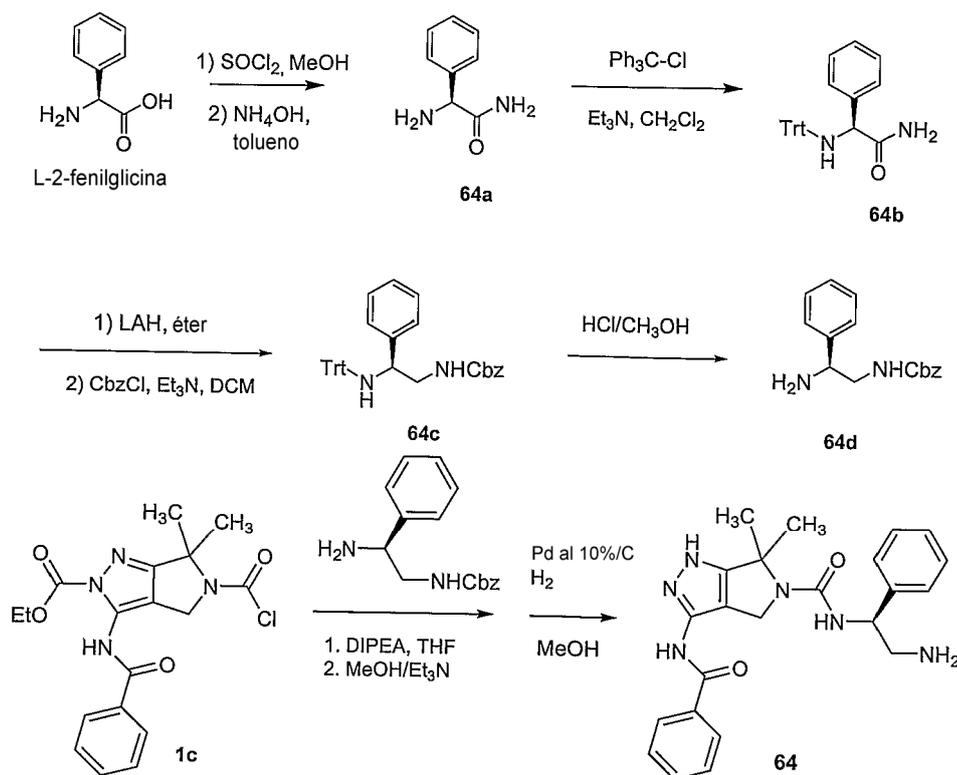
Ejemplo 59 de referencia: 3-(benzoylamino)-N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



Los **Ejemplos 59 - 63** se generaron en un formato de biblioteca usando un procedimiento general: a un tubo de ensayo de 10 x 95 mm se añadieron una barra agitadora de 3 x 6 mm, la solución de cloruro de carbamilo apropiada **1c** (0,1 M en THF, 80 μ mol, 1,0 equiv.), la solución de amina apropiada, (0,1 M en THF, 80 μ mol, 1,0 equiv.) y solución de DIPEA (1 M en THF, 80 μ mol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadieron MeOH (500 μ l) y TEA (500 μ l), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. Los disolventes se evaporaron, y el residuo que contiene producto y DIPEA-HCl se reconstituyeron en DMSO. La purificación usando cromatografía con fluido supercrítico (SFC) dio el producto deseado, **59**, con un rendimiento del 30%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ ppm 1,59 (s, 11 H) 1,92 (s, 1 H) 2,48 (d, $J = 2,47$ Hz, 1 H) 2,50 (s, 1 H) 4,34 (s, 3 H) 4,45 (s, 4 H) 7,43 (s, 6 H) 7,96 (s, 3 H) 10,84 (s, 1 H) 12,41 (s, 1 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$); 459.

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p>60</p>	<p>3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-N-(1-phenil-2-pirrolidin-1-iletil)-4,6-dihidropirrolo [3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 1,87 (s, 2 H) 1,98 (s, 2 H) 3,44 - 3,53 (m, 2 H) 3,55 - 3,65 (m, 2 H) 4,53 (d, J = 12,09 Hz, 1 H) 4,74 (d, J = 12,91 Hz, 1 H) 5,24 - 5,28 (m, 1 H) 6,72 - 6,74 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,39 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 7,42 Hz, 2 H) 10,86 (s, 1 H) 12,42 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺); 473.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 59: preparado con un rendimiento del 12% partiendo de 1c.</p>
 <p>61</p>	<p>3-(benzoilamino)-N-(1-bencilpiperidin-3-il)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 1 H) 1,36 -1,48 (m, 1 H) 1,57 (s, 3 H) 1,58 (s, 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,27 -2,42 (m, 1 H) 2,58 - 2,68 (m, 1 H) 3,45 (s, 1 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 4,33 - 4,47 (m, 3 H) 5,60 - 5,68 (m, 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,27 (d, J = 3,02 Hz, 3 H) 7,45 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 7,42, 6,32 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 11,95 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺); 473.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 59: preparado con un rendimiento del 27% partiendo de 1c.</p>
 <p>62</p>	<p>3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-N-(1-phenilpropil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,48 -1,56 (m, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 1,62 -1,67 (m, J = 7,14, 7,14, 7,14 Hz, 1 H) 1,71 -1,79 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,57 (dd, J = 8,24, 7,69 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 8,52 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 6,87 Hz, 1 H) 7,24 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 7,69 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 7,42 Hz, 2 H) 10,79 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺); 418.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 59: preparado con un rendimiento del 34% partiendo de 1c.</p>
 <p>63</p>	<p>3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-N-[(1R)-1-phenilpropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 1,65 (dd, J = 14,01, 6,59 Hz, 1 H) 1,70 -1,80 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,57 (c, J = 7,14 Hz, 1 H) 6,28 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,24 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 7,69 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 6,73 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 7,42 Hz, 2 H) 10,79 (s, 1 H) 12,35 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺); 418.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 59: preparado con un rendimiento del 25% partiendo de 1c.</p>

Ejemplo 64 de referencia: N-[(1S)-2-amino-1-feniletil]-3-(benzoilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



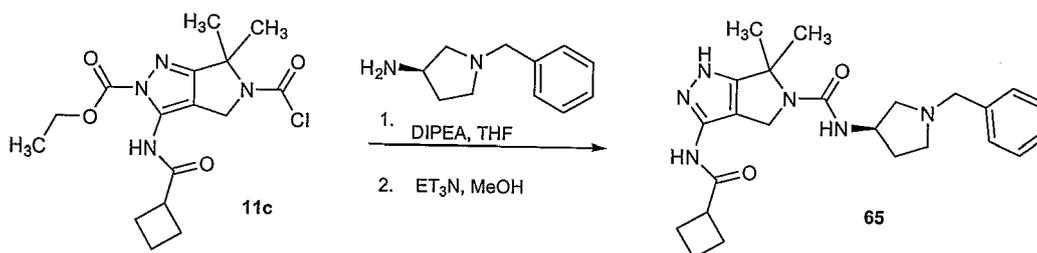
Preparaci3n del compuesto 64d: 2-amino-2-feniletilcarbamato de (S)-bencilo

Se a\u00f1adi3 SOCl₂ (785 g, 6,6 mol) gota a gota a CH₃OH (1,5 l) a 0\u00b0C, despu\u00e9s la mezcla de reacci3n se calent3 a temperatura ambiente y se agit3 durante 2 h. Despu\u00e9s de la adici3n de \u00e1cido L-amino-fenil-\u00e1c\u00e9tico (250 g, 1,66 mol) en porciones, la mezcla se agit3 a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evapor3 a sequedad dando el compuesto 64a (120 g, 46%) en forma de un s3lido blanco. El compuesto 64a (120 g, 0,81 mol) y trimetil amina (78 g, 0,77 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,5 l) se a\u00f1adi3 gota a gota a una soluci3n de cloruro de trifenilmetilo (214 g, 0,77 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 ml). La mezcla se agit3 a temperatura ambiente durante una noche, y TLC (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) indic3 que la reacci3n se hab\u00eda completado. La mezcla se inactiv3 con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml x 3). Las fases org\u00e1nicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron dando un s3lido amarillo p\u00e1lido que se lav3 con \u00e9ter dando el compuesto 64b en forma de un s3lido blanco (300 g, 95%). Al compuesto 64b (300 g, 0,76 mol) en \u00e9ter et\u00edlico anhidro (1,5 l) se le a\u00f1adi3 LiAlH₄ (300 g, 7,89 mol) a 0\u00b0C en porciones, despu\u00e9s la mezcla de reacci3n se calent3 a temperatura ambiente y se agit3 durante 60 h. TLC (pentano/acetato de etilo 1:1) mostraba que la reacci3n se hab\u00eda completado.

A la mezcla de reacci3n se le a\u00f1adi3 H₂O lentamente (100 ml) a -10\u00b0C, y la mezcla resultante se filtr3 despu\u00e9s y se evapor3 dando un aceite amarillo p\u00e1lido. Este aceite amarillo p\u00e1lido y trietilamina (63,32 g, 0,58 mol) en CH₂Cl₂ (1,5 l) se a\u00f1adieron gota a gota a CbzCl (98 g, 0,58 mol) a 0\u00b0C. La mezcla de reacci3n se agit3 a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lav3 con agua y salmuera. La fase org\u00e1nica se evapor3 a sequedad y el residuo se purific3 por cromatograf\u00eda en columna dando el compuesto 64c (150 g, 56%). Al compuesto 64c (150 g, 0,29 mol) en CH₃OH (200 l) se le a\u00f1adi3 gota a gota HCl/CH₃OH (200 ml, 7 mol/L) a 0\u00b0C, y la mezcla se agit3 durante una noche. TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH 20:1) mostr3 que la reacci3n se hab\u00eda completado. La mezcla de reacci3n se evapor3 hasta que precipit3 un s3lido. El s3lido se filtr3 y se lav3 con \u00e9ter et\u00edlico dando el compuesto 64d (58,6 g, 74%) en forma de sal HCl. RMN de ¹H en dmsO-d₆ δ ppm: 8,8-8,6 (m, 3 H, a), 7,55-7,15 (m, 10 H), 4,97 (s, 2 H), 4,45-4,25 (m, 1 H), 3,60-3,40 (m, 2 H).

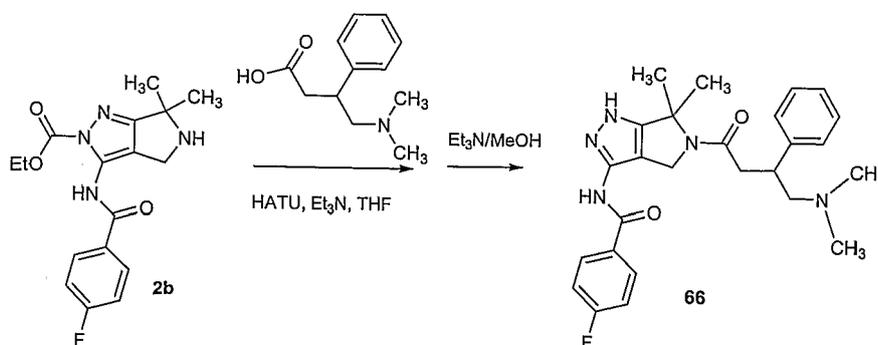
El compuesto del t\u00edtulo 64 se prepar3 con un rendimiento del 19% por un procedimiento similar al del ejemplo 46 excepto que en la \u00faltima etapa se us3 Pd al 10%-C en MeOH para escindir el grupo Cbz. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,70 (s, 3 H), 1,77 (s, 3 H), 1,91 (s, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 4,68 - 4,81 (m, 2 H), 5,10 (dd, J = 9,35, 5,31 Hz, 1 H), 7,28 - 7,64 (m, 8 H) 7,93 - 7,99 (m, 2 H). An\u00e1l. (C₂₃H₂₆N₆O₂ \u00b7 1,5H₂O \u00b7 1,0HOAc) C, H, N. CLEM (M+H⁺): 419,2.

Ejemplo 65 de referencia: N-[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]-3-[(ciclobutilcarbonil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



5 El compuesto del título **65** se preparó con un rendimiento del 98% por un procedimiento similar al del ejemplo **46** usando (R)-1-bencilpirrolidin-3-amina. RMN de ^1H (dms o - d_6) δ : 1,52 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,76-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,97 (m, 1 H), 2,03-2,07 (m, 2 H), 2,14-2,23 (m, 4 H), 2,26-2,45 (m, 4 H), 3,19-3,27 (m, 2 H), 4,48-4,55 (m, 2 H), 4,98 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 10,23 (s, 1 H), 12,25 (s, 1 H); Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,1\text{EtOAc}$) C, H, N. EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 425,2660; encontrado 425,2668.

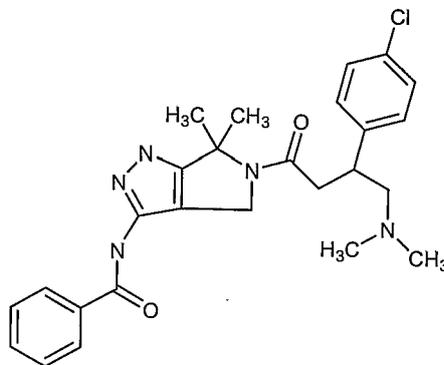
Ejemplo 66 de referencia: N-{5-[4-(dimetilamino)-3-fenilbutanoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}-4-fluorobenzamida.



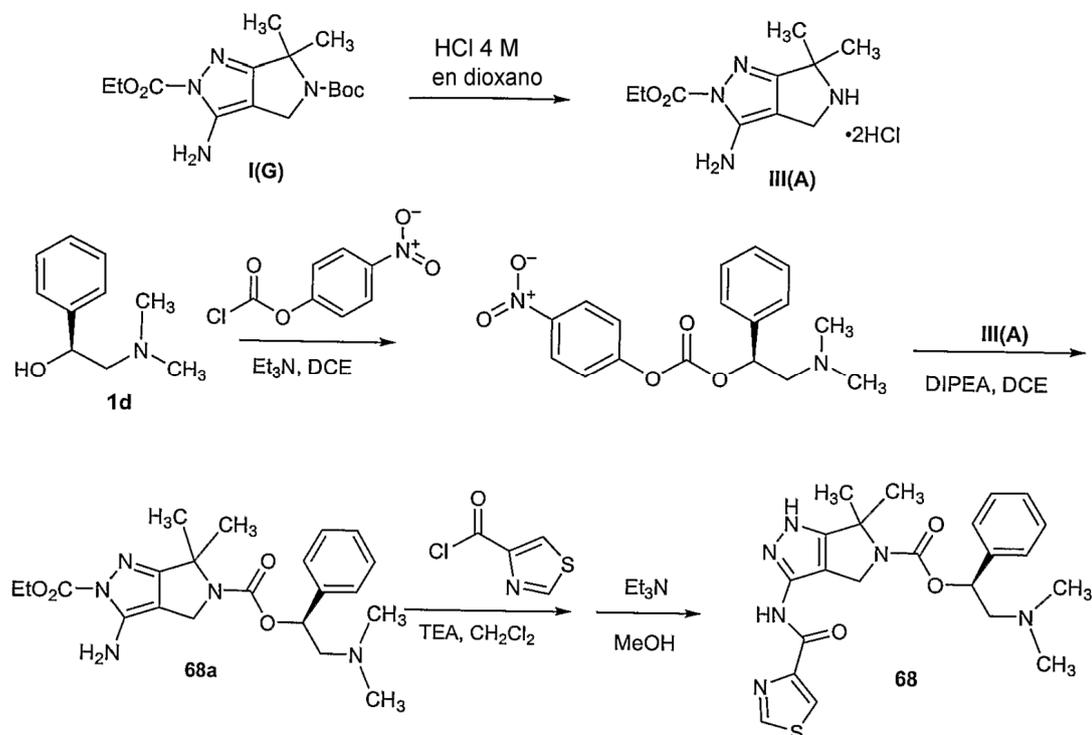
10 A la mezcla de ácido 4-(dimetilamino)-3-fenilbutanoico (257,1 mg, 1,24 mmol) (preparado de acuerdo con Iwao, Junichi, Jpn. Tokkyo Koho (1969), JP44027218) y HATU (542,2 mg, 1,43 mmol) en THF (4 ml), se le añadió la solución de **2b** (373,7 mg, 1,08 mmol) y Et_3N (0,53 ml, 3,8 mmol) en THF (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después, los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en MeOH (5 ml) y Et_3N (5 ml), y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de retirar los disolventes, el residuo se sometió a HPLC preparativa dando **66** (100 mg, 20%).

15 RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,59 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,50 (m, 6 H), 2,68 - 2,85 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 3,49 - 3,59 (m, 1 H), 4,57 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4,75 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 7,21 - 7,39 (m, 7 H), 7,98 - 8,04 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,8\text{HOAc}$) C, H, N. CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$): 464,2.

20 **Ejemplo 67 de referencia: N-{5-[3-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butanoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}benzamida.**



25 El compuesto del título **67** se preparó con un rendimiento del 21% de acuerdo con el mismo procedimiento que el ejemplo **66**. El ácido 4-(dimetilamino)-3-(4-clorofenil)butanoico se prepara de acuerdo con Iwao, Junichi, Jpn. Tokkyo Koho (1969), JP44027218). **67**; RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,51 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 2,41 (s, 6 H), 2,58 - 2,65 (m, 1 H), 2,69 - 2,77 (m, 1 H), 2,81 - 2,94 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H), 4,54 (d, $J = 12,38$ Hz, 1 H), 4,68 (d, $J = 12,38$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 4 H), 7,40 - 7,54 (m, 3 H), 7,82 - 7,87 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 0,95\text{H}_2\text{O} \cdot 0,7\text{HOAc}$) C, H, N. CLEM ($\text{M}+\text{H}^+$): 482,2.

Ejemplo 68: 6,6-dimetil-3-[(1,3-tiazol-4-ilcarbonil) amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.**Preparación del Compuesto I(l): diclorhidrato de 3-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.**

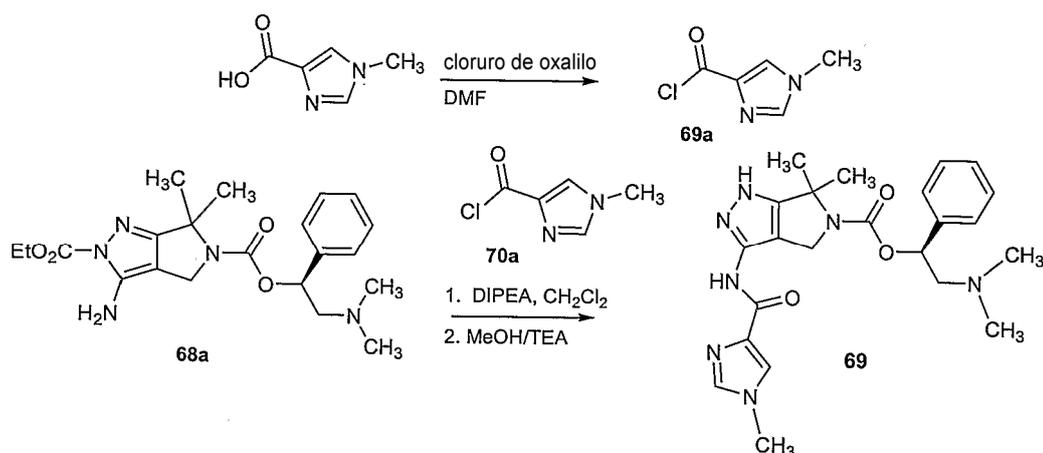
A una suspensión agitada de **I(g)** (40,00 g, 123,3 mmol) en etanol (270 ml) se le añadió solución de HCl 4 M en dioxano (155 ml) gota a gota. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se agitó con hexanos (300 ml) durante 30 min. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con hexanos (2 x 100 ml) y se secó al vacío a 40°C dando sal diclorhidrato de **I(l)** (35,80 g, 98%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, dms_o-d₆) δ: 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,59 (s, 6 H), 4,09 (t, J = 4,7 Hz, 2 H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 10,14 (s, 2 H).

Preparación del Compuesto 68a: 2-etil-3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo].

A una solución agitada de (S)-2-(dimetilamino)-1-fenil-etanol (**1d**, 21,50 g, 130,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) se le añadió trietilamina (26,30 g, 260,0 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (27,00 g, 130,0 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 50°C durante una noche. Después se añadió un total de 16,8 g (130,0 mmol) de diisopropiltilamina, seguido de **I(l)** (17,90 g, 60,25 mmol). La agitación se continuó a 50°C durante 12 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano (1,5 l), se lavó con agua (2 x 1,0 l), después con salmuera (1,0 l), después se secó sobre sulfato sódico. Se llevó a cabo también otro lote con la escala exacta. Estos dos lotes se combinaron durante el tratamiento. La filtración y evaporación seguido de cromatografía ultrarrápida (MeOH al 4,75%/NEt₃ al 0,25%/DCM al 95%) dio **68a** (5,00 g, 10%) en forma de un aceite gomoso amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃, una mezcla de rotámeros, solo se presentan los desplazamientos químicos de la forma principal) δ: 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,55-2,63 (m, 1 H), 2,88 (dd, J = 13, 8,3 Hz, 1 H), 4,29 (c, J = 13 Hz, 1 H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,44 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 5,8-5,95 (m, 1 H), 7,25-7,42 (m, 5 H). CLEM (IQPA, M+H⁺) 416.

A una solución de 2-etil-3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de (S)-5-(2-(dimetilamino)-1-feniletilo) **68a** (150 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (100 ul, 2 equiv.) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de tiazol-4-carbonilo (1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y trietilamina (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título **68** con un rendimiento del 12% (20 mg) en forma de una espuma blanca. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,61 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,43 (s, 6 H), 2,62 (dd, J = 13,72, 3,15 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J = 13,60, 9,82 Hz, 1 H), 4,77 - 4,84 (m, 1 H), 4,87 - 4,94 (m, 1 H), 5,92 (dd, J = 9,57, 3,02 Hz, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 8,43 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 9,08 (d, J = 2,01 Hz, 1 H). Anál. (C₂₂H₂₆N₆O₃S·0,1HOAc·0,5H₂O) C, H, N, S. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 69 de referencia: 6,6-dimetil-3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.

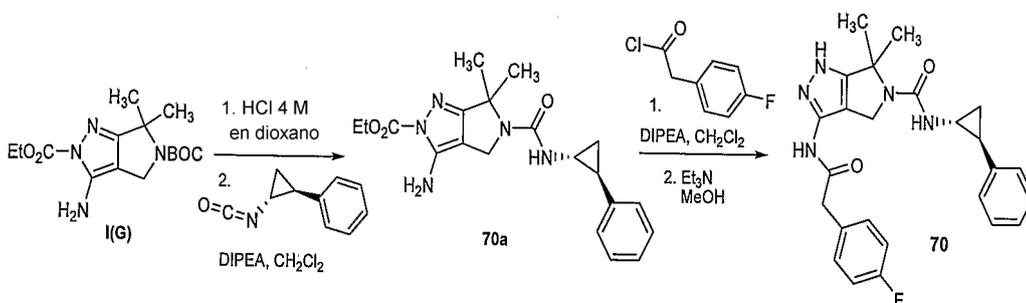


Preparación del compuesto 69a:

5 A 0°C, a una suspensión de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (100,9 mg, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (305 mg, 0,21 ml, 2,4 mmol) seguido de la adición de 1 gota de DMF. La mezcla se agitó durante 2 días a 25°C. Todo el disolvente se retiró al vacío dando el producto **69a** bruto.

10 Una solución en CH₂Cl₂ de 2-etil-3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4*H*,6*H*)-dicarboxilato de (S)-5-(2-(dimetilamino)-1-feniletilo) **68a** (100 mg, 0,24 mmol) y diisopropiletilamina (0,42 ml) se añadió a **69a** bruto. La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. Todo el disolvente se retiró al vacío. El residuo se re-disolvió en el co-disolvente MeOH-trietilamina (2 ml, 1:1 v/v). La solución se agitó a 25°C durante 16 h. Se evaporó todo el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título **69** en forma de un sólido blanco (40 mg, rendimiento global del 37%). RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: 1,44 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 2,83-2,86 (m, 6 H), 3,03 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,60 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 6,08 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,3-7,4 (m, 5 H), 7,75 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H). CLEM [M+H]: 452, Anál. (C₂₃H₂₉N₇O₃ · 1,75H₂O · 1,7TFA) C, H, N.

15 **Ejemplo 70 de referencia: 3-[[[4-(4-fluorofenil)acetil]amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-fenilciclopropil]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1*H*)-carboxamida.**



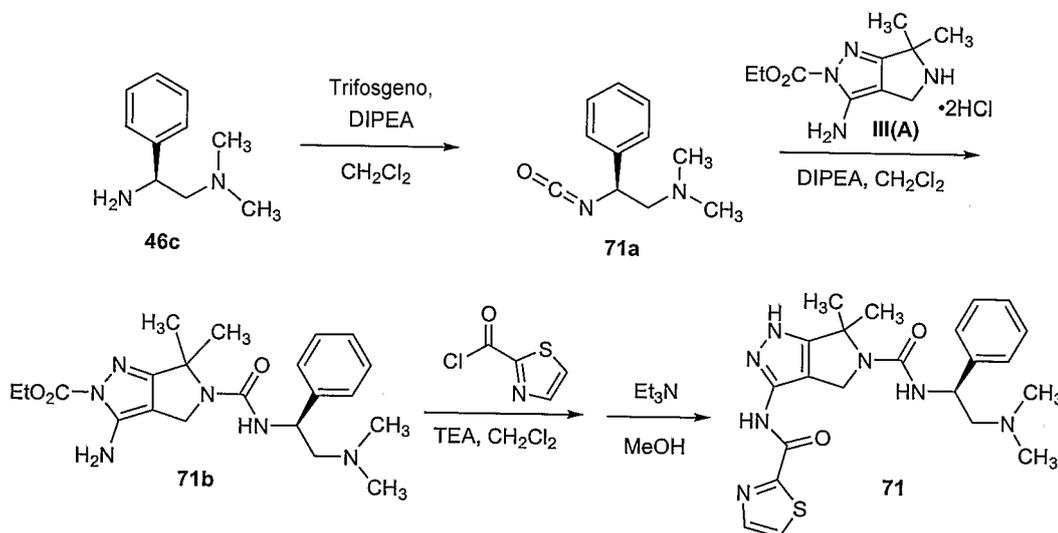
Preparación del Compuesto 70a: 3-amino-6,6-dimetil-5-[[[trans-2-fenil-ciclopropil]amino]carbonil]-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4*H*)-carboxilato de etilo.

20 El compuesto **I(g)** (5,30 g, 16,3 mmol) se disolvió en 20,4 ml de solución 4,0 M de HCl/dioxano (81,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución se evaporó después a sequedad, y el residuo de clorhidrato de amina bruto **I(l)** se suspendió en 50 ml de diclorometano. La suspensión se enfrió en un baño de hielo/sal (temperatura del baño, -13°C). Se añadió diisopropiletilamina (9,95 ml, 57,1 mmol), seguido de adición gota a gota de isocianato de trans-2-fenilciclopropilo (2,60 g, 16,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 1 hora. Después de la evaporación del diclorometano, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una mezcla de bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y agua desionizada (20 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron dando 6,67 g de producto bruto en forma de una espuma blanquecina. La trituración en acetonitrilo dio **70a** puro (5,82 g, 86%) en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: 1,03 (m, 1 H), 1,19 (m, 1 H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,55 (d, J = 2,8 Hz, 6 H), 1,91 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 4,09 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,32 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 7,10 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 2 H). Anál. (C₂₀H₂₅N₅O₃ · 0,6CH₃CN · 0,3 H₂O) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 384,2.

35 Se añadió diisopropiletilamina (98,2 μl, 0,56 mmol) a una solución a temperatura ambiente de **70a** (108,1 mg, 0,282 mmol) en diclorometano (0,9 ml), seguido de cloruro de (4-fluorofenil)-acetilo (54,5 mg, 0,310 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadieron trietilamina (2,5 ml) y metanol (2,5 ml), y la agitación se continuó durante 3 días. Después de la evaporación a sequedad, el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos) dando **70** (38,9 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (dmsó-d₆) δ: 0,99 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 1,21 (quint, J = 4,7 Hz, 1 H), 1,58 (s, 6 H), 1,90 (m, 1

H), 2,72 (m, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 6,38 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,11 (m, 5 H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J = 5,7, 8,3 Hz, 2 H), 10,65 (s, 1 H), 12,29 (s, 1 H). Anál. (C₂₅H₂₆FN₅O₂·0,55 H₂O) C, H, N, F. EMAR: [M+H]⁺ calc. 448,2143; encontrado 448,2138; error 1,12 ppm.

5 **Ejemplo 71 de referencia: N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-t(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)amino]-4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.**



Preparación del Compuesto 71a: (2-Isocianato-2-fenil-etil)-dimetil-amina.

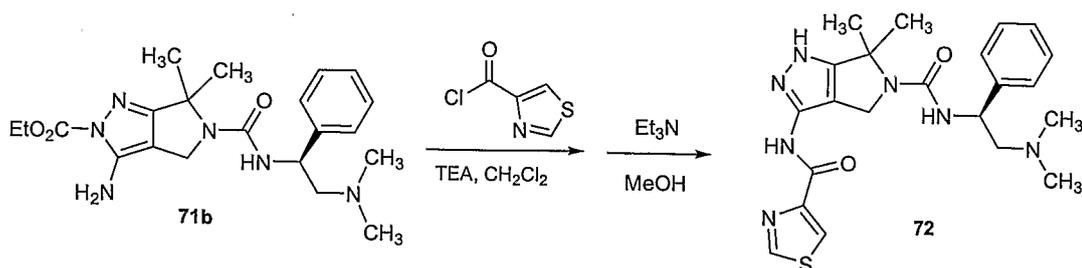
10 A una solución enfriada (0°C) y agitada de trifosgeno (27,1 g, 91,32 mmol) en diclorometano (250 ml) se le añadió una solución de diisopropiletil amina (23,6 g, 182,26 mmol) en diclorometano (50 ml) gota a gota durante un periodo de 20 min. Una solución de amina **46c** (15,0 g, 91,32 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió después gota a gota a la mezcla parda de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla resultante se retiró de la refrigeración y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró al vacío hasta un residuo, se agitó con DCM al 10% en hexano (50 ml), después el precipitado sólido **71a** se separó por filtración y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. (Nota: el producto sólido obtenido se almacenó en nitrógeno). RMN de ¹H (300 MHz, dms_o-d₆): δ 3,29 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,68 (t, J = 10,1 Hz, 1 H), 4,42 (dd, J = 11,5, 6,5 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 1 H), 7,4-7,6 (m, 5 H).

Preparación del Compuesto 71b: 3-amino-5-(((1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-amino)carbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo.

20 A una suspensión enfriada (0°C) y agitada de **I(I)** (25,0 g, 84,12 mmol) se le añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (74 ml, 420,1 mmol) y **71a** (17,1 g, 75,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 h en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (2 X 100 ml). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) dando **71b** (23,0 g, 73,7%) en forma de un sólido amarillo claro. P.f.: 96-97°C. RMN de ¹H (300 MHz, dms_o-d₆): δ 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,51 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 2,19 (s, 6 H), 2,40 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 4,23 (m, 2 H), 4,35 (c, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 6,00 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 7,18-7,40 (m, 5 H). CLÉM (IQPA, M+H⁺): 415.

30 A una solución de 3-amino-5-(((1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-amino)carbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxilato de etilo **71b** (150 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (100 ul, 2 equiv.) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de tiazol-2-carbonilo (1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y trietilamina (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título **71** con un rendimiento del 43% (70 mg) en forma de una espuma blanca. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,68 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,41 (s, 6 H), 2,55 (dd, J = 12,84, 4,28 Hz, 1 H), 2,94 (dd, J = 12,59, 10,83 Hz, 1 H), 4,69 - 4,82 (m, 2 H), 5,05 (dd, J = 10,70, 4,41 Hz, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 4 H), 7,94 (d, J = 3,02 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 3,02 Hz, 1 H). Anál. (C₂₂H₂₇N₇O₂S·0,2HOAc·1,2H₂O) C, H, N, S. HPLC: >95% de pureza.

Ejemplo 72 de referencia: N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-[(1,3-tiazol-4-ilcarbonil) amino] - 4,6-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.



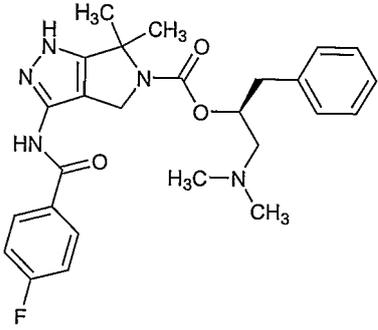
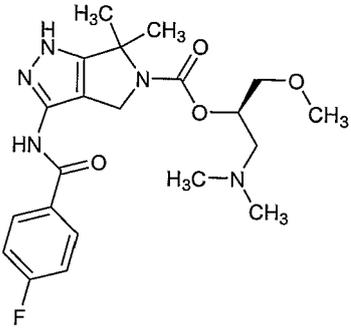
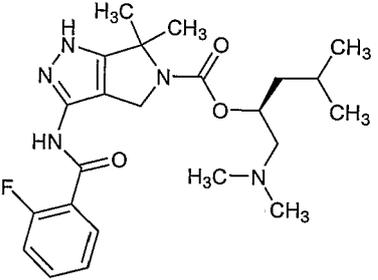
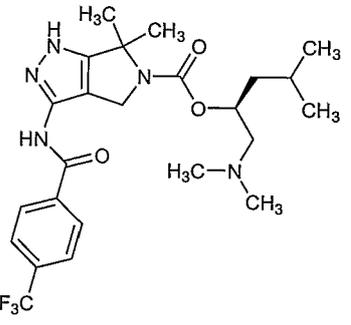
5 A una solución de 3-amino-5-((1*S*)-2-(dimetilamino)-1-fenilet-il)amino)carbonil)-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4*H*)-carboxilato de etilo **71b** (150 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (100 μ l, 2 equiv.) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de tiazol-4-carbonilo (1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y trietilamina (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título **72** con un rendimiento del 34% (55 mg) en forma de una espuma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,68 (s, 3 H), 1,75 (s, 3 H), 2,49 (s, 6 H), 2,68 (dd, $J = 12,97, 4,66$ Hz, 1 H), 3,01 (dd, $J = 12,59, 10,83$ Hz, 1 H), 4,69 - 4,81 (m, 2 H), 5,09 (dd, $J = 10,70, 4,41$ Hz, 1 H), 7,25 (t, $J = 7,05$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 4 H), 8,41 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H). Anál. ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2\text{S} \cdot 0,5\text{HOAc} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S. HPLC: >95% de pureza.

10

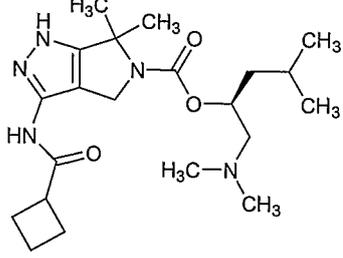
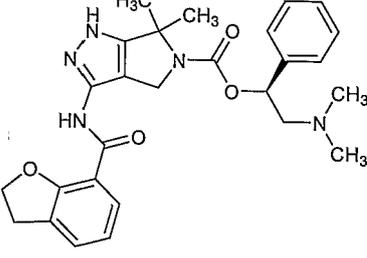
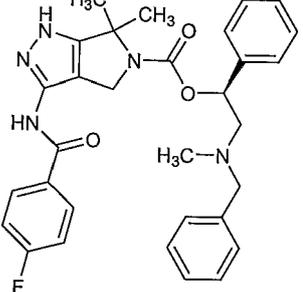
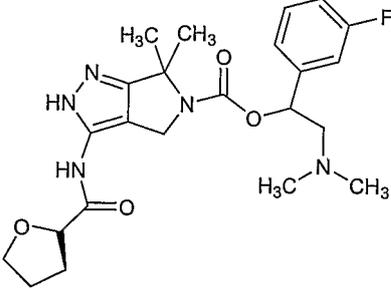
Los siguientes **Ejemplos 73-95** se prepararon usando procedimientos similares.

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
<p style="text-align: center;">73</p>	<p>3-(benzoylamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxilato de (1<i>S</i>)-2-(dimetilamino)-1-metiletilo.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,24 - 1,38 (m, 3 H), 1,66 - 1,80 (m, 6 H), 2,44 (s, 1,5 H), 2,53 (s, 4,5), 2,57 - 2,75 (m, 1 H), 2,79 - 2,98 (m, 1 H), 4,57 - 4,76 (m, 2 H), 5,03 - 5,20 (m, 1 H), 7,47 - 7,63 (m, 3 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{HOAc}$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 386,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1 usando (S)-(+)-1-Dimetilamino-2-propanol en lugar de 1d.</p>
<p style="text-align: center;">74</p>	<p>3-(benzoylamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxilato de (1<i>S</i>)-1-[(dimetilamino)metil]-2-metilpropilo.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 0,95 - 1,06 (m, 6 H) 1,73 (d, $J = 6,29$ Hz, 6 H) 1,89 - 1,98 (m, 3 H) 2,41 - 2,65 (m, 6 H) 2,71 - 3,09 (m, 2 H) 4,60 - 4,80 (m, 2 H) 4,93 - 5,05 (m, 1 H) 7,52 (t, $J = 7,43$ Hz, 2 H) 7,56 - 7,64 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,2\text{HOAc} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 30.</p>
<p style="text-align: center;">75</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1<i>H</i>)-carboxilato de (1<i>S</i>)-1-ciclohexil-2-(dimetilamino)etilo</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,08 - 1,39 (m, 5 H) 1,63 - 1,88 (m, 12 H) 2,89 - 3,00 (m, 6 H) 3,37 (dd, $J = 13,72, 1,89$ Hz, 1 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 4,62 - 4,82 (m, 2 H) 4,98 - 5,11 (m, 1 H) 7,26 (t, $J = 8,81$ Hz, 2 H) 7,92 - 8,08 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{F} \cdot 0,7\text{HOAc} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 30.</p>

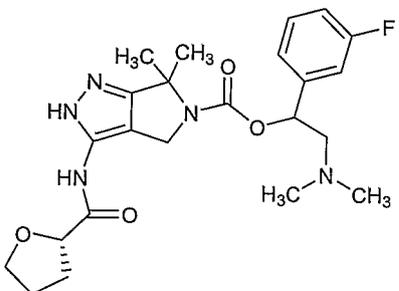
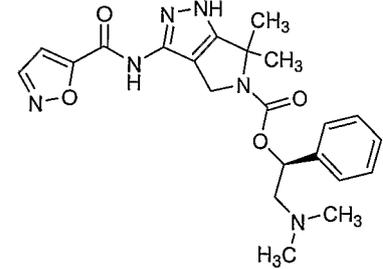
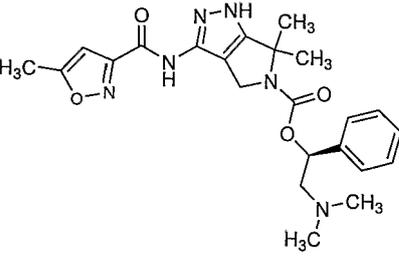
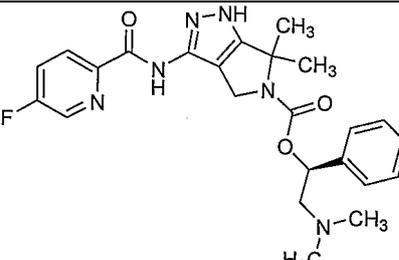
(continuación)

 <p style="text-align: center;">76</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-bencil-2-(dimetilamino)etilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,48 - 1,58 (m, 3 H) 1,61 - 1,71 (m, 3 H) 2,27 - 2,39 (m, 6 H) 2,57 (dd, J = 13,22, 3,15 Hz, 1 H) 2,64 - 2,79 (m, 1 H) 2,81 - 3,05 (m, 2 H) 4,48 - 4,72 (m, 2 H) 5,18 - 5,29 (m, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 6 H) 7,93 - 8,07 (m, 2 H). Anál. (C₂₃H₃₀N₅O₃F·0,3HOAc·0,2H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 30.</p>
 <p style="text-align: center;">77</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-(metoximetil)etilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,68 - 1,76 (m, 6 H) 2,42 - 2,56 (m, 6 H) 2,77 - 3,00 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 3 H) 3,50 - 3,61 (m, 2 H) 4,59 - 4,75 (m, 2 H) 5,09 - 5,24 (m, 1 H) 7,25 (t, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,93 - 8,07 (m, 2 H). Anál. (C₂₁H₁₈N₅O₄F·0,5HOAc·0,4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 30 usando (R)-1-(dimetilamino)-3-metoxipropan-2-ol en lugar de 30b y usando 2c en lugar de 1c.</p>
 <p style="text-align: center;">78</p>	<p>3-[(2-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-[(dimetilamino)metil]-3-metilbutilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,91 - 1,05 (m, 6 H) 1,33 - 1,48 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,65 - 1,80 (m, 7 H) 2,34 - 2,50 (m, 6 H) 2,57 - 2,89 (m, 2 H) 4,54 - 4,80 (m, 2 H) 5,07 - 5,27 (m, 1 H) 7,15 - 7,38 (m, 2 H) 7,52 - 7,65 (m, 1 H) 7,75 - 7,89 (m, 1 H). Anál. (C₂₃H₃₂N₅O₃F·0,2HOAc·0,1H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 35.</p>
 <p style="text-align: center;">79</p>	<p>6,6-dimetil-3-[[4-(trifluorometil)benzoyl] amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-[(dimetilamino)metil]-3-metilbutilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 (d, J = 6,55 Hz, 6 H) 1,38 - 1,49 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,66 - 1,77 (m, 7 H) 2,29 - 2,39 (m, 6 H) 2,40 - 2,52 (m, 1 H) 2,57 - 2,73 (m, 1 H) 4,55 - 4,75 (m, 2 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 7,84 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,12 (d, J = 8,06 Hz, 2 H). Anál. (C₂₄H₃₂N₅O₃F₃·0,1HOAc·0,2H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 35.</p>

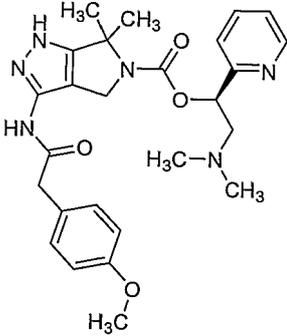
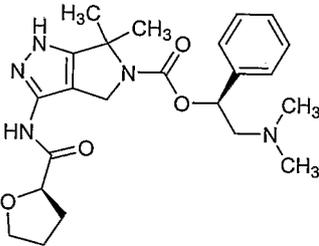
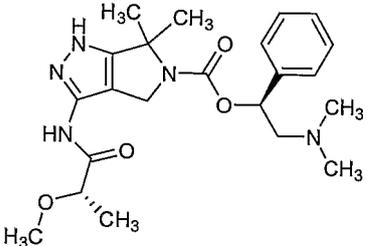
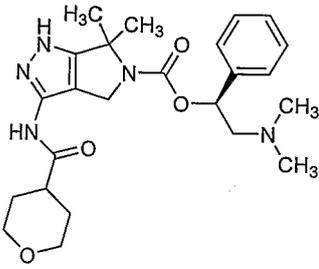
(continuación)

 <p style="text-align: center;">80</p>	<p>3-[(ciclobutilcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-1-[(dimetilamino) metil]-3-metilbutilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,36 -1,49 (m, 1 H) 1,51 -1,61 (m, 1 H) 1,64 - 1,74 (m, 7 H) 1,86 - 1,95 (m, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,12 -2,25 (m, 2 H) 2,26 - 2,36 (m, 8 H) 2,36 - 2,46 (m, 1 H) 2,52 - 2,67 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 4,58 (s a, 2 H) 5,04 - 5,21 (m, 1 H). Anál. (C₂₁H₃₅N₅O₃·0,2HOAc·0,1H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 35.</p>
 <p style="text-align: center;">81</p>	<p>3-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ylcarbonyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,58 -1,84 (m, 6 H) 2,35 - 2,52 (m, 6 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 4,80 -4,86 (m, 3 H) 4,90 - 4,97 (m, 1 H) 5,90 - 6,01 (m, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 1 H) 7,32 (c, J = 6,80 Hz, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 5 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H). Anál. (C₂₇H₃₁N₅O₄·0,2HOAc·0,4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1.</p>
 <p style="text-align: center;">82</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-[bencil(metil) amino]-1-feniletilo</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,61 - 1,72 (m, 3 H) 1,72 - 1,84 (m, 3 H) 2,25 - 2,41 (m, 3 H) 2,55 - 2,71 (m, 1 H) 2,91 - 3,10 (m, 1 H) 3,49 -3,60 (m, 1 H) 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 4,61 - 4,85 (m, 2 H) 5,89 - 6,03 (m, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 7 H) 7,31 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,96 - 8,07 (m, 2 H). Anál. (C₃₁H₃₂N₅O₃F·0,4H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 40.</p>
 <p style="text-align: center;">83</p> <p>Diastereómero A y diastereómero B</p>	<p>6,6-dimetil-3-((R)-tetrahidrofurano-2-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etilo</p> <p>Diastereómero A: sólido blanco; tiempo de retención: 2,530 min CLEM: M+H: 460; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,67 (m, 6 H), 1,83-1,94 (m, 3 H), 2,20-2,32 (m, 7 H), 2,49-2,61 (m, 1 H), 2,72-2,85 (m, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 4,29-4,40 (m, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 5,79 (t,1H, J = 4 Hz), 7,09-7,25 (m, 3 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 10,04 (s, 1/2H), 10,31 (s,1/2H), 11,92(s,1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); EMAR: calculado M+H: 460,23546; observado M+H: 460,23486; Anál.: (C₂₃H₃₀N₅O₄F·1H₂O) C, H, N</p> <p>Diastereómero B: sólido blanco; tiempo de retención: 2,552 min CLEM: M+H: 460; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,67 (m, 6 H), 1,83-1,94 (m, 3 H), 2,20-2,32 (m, 7 H), 2,49-2,61 (m, 1 H), 2,72-2,85 (m, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 4,29-4,40 (m, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 5,79 (t,1H, J = 4 Hz), 7,09-7,25 (m, 3 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 10,04 (s, 1/2H), 10,31 (s,1/2H), 11,92 (s,1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); EMAR: calculado M+H: 460,23546; observado M+H: 460,23547; Anál.: (C₂₃H₃₀N₅O₄F·1,25H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 89.</p>

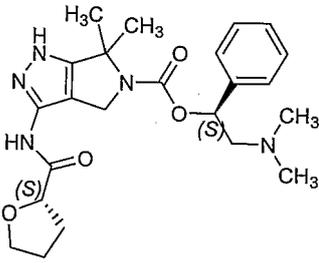
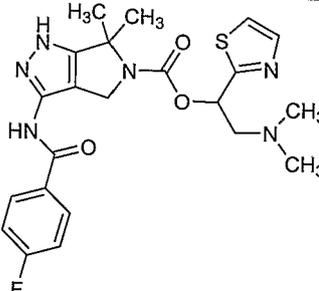
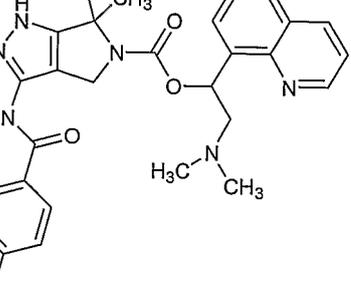
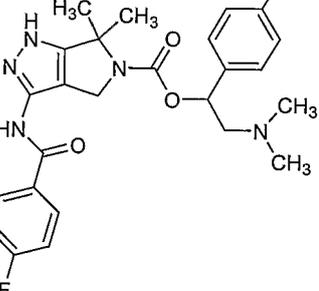
(continuación)

 <p style="text-align: center;">84</p> <p>Diastereómero A y diastereómero B</p>	<p>6,6-dimetil-3-((S)-tetrahidrofurano-2-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)etilo</p> <p>Diastereómero A: sólido blanco; tiempo de retención: 2,518 min, CLEM: M+H: 460; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,67 (m, 6 H), 1,83-1,90 (m, 3 H), 2,20-2,32 (m, 7 H), 2,49-2,60 (m, 1 H), 2,66-2,83 (m, 1 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 4,30-4,38 (m, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 5,79 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,09-7,25 (m, 3 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 10,04 (s, 1/2H), 10,32 (s, 1/2H), 11,91 (s, 1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); EMAR: calculado M+H: 460,23546; observado M+H: 460,23522; Anál.: (C₂₃H₃₀N₅O₄F·1H₂O) C, H, N</p> <p>Diastereómero B: sólido blanco; tiempo de retención: 2,550 min, CLEM: M+H: 460; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50-1,67 (m, 6 H), 1,83-1,90 (m, 3 H), 2,20-2,32 (m, 7 H), 2,49-2,60 (m, 1 H), 2,66-2,83 (m, 1 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,89-3,96 (m, 1 H), 4,30-4,38 (m, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 5,79 (t, 1H, J = 4 Hz), 7,09-7,25 (m, 3 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 10,04 (s, 1/2H), 10,32 (s, 1/2H), 11,91 (s, 1/2H), 12,41 (s, 1/2H);); EMAR: calculado M+H: 460,23546; observado M+H: 460,23427; Anál.: (C₂₃H₃₀N₅O₄F·1H₂O) C, H, N</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 89.</p>
 <p style="text-align: center;">85</p>	<p>3-(isoxazol-5-carboxamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,54 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,51 (s, 6 H), 4,36 (m, 2 H), 5,91 (m, 1 H), 7,25-7,46 (m, 5 H). Anál. (C₂₂H₂₆N₆O₄·1,12HOAc·1,52H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 69.</p>
 <p style="text-align: center;">86</p>	<p>6,6-dimetil-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,53(s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 2,22 (m, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 4,63 (s, 2 H), 5,81 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,30- 7,46 (m, 5 H). Anál. (C₂₃H₂₈N₆O₄·0,33HOAc·1,0H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 69.</p>
 <p style="text-align: center;">87</p>	<p>3-(3-fluoropicolinamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,53(s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 2,21 (m, 6 H), 2,75 (m, 2 H), 4,50 (m, 2 H), 5,81 (m, 1 H), 7,25-7,38 (m, 5 H), 8,00 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 8,73 (m, 1 H).</p> <p>Anál. (C₂₄H₂₇N₆O₃·0,15HOAc·1,30H₂O) C, H, N. HPLC: >95% de pureza.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 69</p>

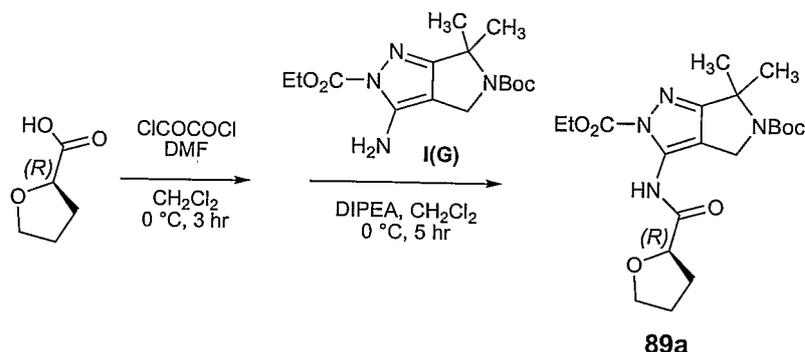
(continuación)

<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>88</p>	<p>3-((4-metoxifenil)-acetil)amino)-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1R)-2-(dimetilamino)-1-piridin-2-iletilo</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: [1,51 (s), 1,58 (s), 1,62 (s), 1,67 (s) 6 H juntos], [2,19 (s), 2,20 (s) 6 H juntos], 2,75 (m, 2 H), 3,51 (m 2H), [3,70 (s), 3,71 (s) 3 H juntos], [4,32 (m), 4,55 (m) 2 H juntos], 5,79 (dd, J = 4,3, 7,8 Hz, 1 H), 6,86 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,29 (t de d, J_t = 8,0 Hz, J_d = 4,9 Hz, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,79 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,53 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 10,64 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 493,2558; encontrado 493,2551; error - 1,37 ppm.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 24.</p>
 <p>89</p>	<p>6,6-dimetil-3-((R)-tetrahidrofurano-2-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, dmso-d_6) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,42 (s), 1,45 (s), 9 H juntos], 1,57 (dd, J = 2,8, 6,6 Hz, 6 H), 1,86 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,47 (m, 5 H), 10,80 (s, 1 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 423. Anál. ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,15 \text{EtOAc}$) C, H, N</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1 usando 89a en lugar de 1a. La preparación de 89a se muestra después de esta tabla.</p>
 <p>90</p>	<p>3-((S)-2-metoxipropanamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, MeOD) δ: [1,38 (d, J = 6,8 Hz), 1,42 (d, J = 6,8 Hz), 3 H juntos], [1,59 (s), 1,66 (s), 1,70 (s), 1,80 (s), 6 H juntos], [2,32 (s), 2,37 (s), 6 H juntos], [2,53 (dd, J = 3,0,13,4 Hz), 2,63 (dd, J = 4,6, 13,4 Hz), 1 H juntos], [2,95 (dd, J = 9,6, 13,4 Hz), 3,01 (dd, J = 8,3, 13,4 Hz)], [3,42 (s), 3,45 (s), 3 H juntos], 3,92 (m, 1 H), 4,46-4,83 (m, 2 H), [5,89 (dd, J = 3,0, 9,6 Hz), 5,94 (dd, J = 4,6, 8,6 Hz), 1 H juntos], 7,31 (m, 1 H), 7,38 (m, 4 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 430. EMAR: $\text{M}+\text{H}^+$ calc. 430,24488, encontrado 430,24489, error 0,02 ppm.</p> <p>Anál. ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,2 \text{Ciclohexano}$) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 89.</p>
 <p>91</p>	<p>6,6-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, MeOD) δ: [1,59 (s), 1,64 (s), 1,69 (s), 1,79 (s), 6 H juntos], 1,76-1,90 (m, 4 H), [2,38 (s), 2,49 (s), 6 H juntos], 2,68 (m, 2 H), 3,10 (dd, J = 9,9,13,6 Hz, 1 H), 3,49 (t de d, J_t = 11,5 Hz, J_d = 2,8 Hz, 2 H), 4,00 (m, 2 H), [4,46 (d, J = 13,4 Hz), 4,52 (d, J = 13,4 Hz), 4,70 (d, J = 13,4 Hz), 4,78 (d, J = 13,4 Hz), 2 H juntos], 5,94 (dd, J = 3,0, 9,6 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,38 (m, 4 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 456. EMAR: $\text{M}+\text{H}^+$ calc. 456,26053, encontrado 456,26051, error - 0,05 ppm.</p> <p>Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 1,4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{HOAc}$) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 89.</p>

(continuación)

 <p>92</p>	<p>6,6-dimetil-3-((S)-tetrahydrofurano-2-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, MeOD, algunos picos están doblados debido a isomerización tautomérica) δ: [1,59 (s), 1,65 (s), 1,69 (s), 1,79 (s), 6 H juntos], 1,96 (m, 2 H), 2,07 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1 H), [2,32 (s), 2,37 (s), 6 H juntos], [2,53 (dd, J = 3,0, 13,4 Hz), 2,63 (dd, J = 4,6, 13,4 Hz), 1 H juntos], [2,94 (dd, J = 9,4, 13,4 Hz), 3,01 (dd, J = 8,3, 13,4 Hz), 1 H juntos], 3,92 (m, 1 H), 4,07 (m, 1 H), [4,43 (dd, J = 5,8, 8,3 Hz), 4,46 (dd, J = 5,8, 8,3 Hz), 1 H juntos], 4,50-4,83 (m, 2 H), [5,89 (dd, J = 3,3, 9,6 Hz), 5,94 (dd, J = 4,6, 8,3 Hz), 1 H juntos], 7,31 (m, 1 H), 7,38 (m, 4 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 442. EMAR: M+H⁺ calc. 442,24488, encontrado 442,24444, error - 0,99 ppm. Anál. (C₂₃H₃₁N₅O₄·0,6H₂O·0,4ciclohexano) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 89.</p>
<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>93</p>	<p>3-(4-fluorobenzamido)-6,6-dimetilpirrolo [3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-(tiazol-2-il)etilo</p> <p>RMN de ^1H (MeOD) δ: 1,64 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 2,94 (s, 6 H), 3,96-4,10 (m, 2 H), 4,60-4,80 (m, 2 H), 6,42 (dd, J = 3,54, 8,08 Hz, 1 H), 7,16 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (dd, J = 3,28, 63,66 Hz, 2 H), 7,88-7,97 (m, 2 H), CLEM (IQPA, M+H⁺): 473,2.</p> <p>Anál. (C₂₂H₂₅FN₅O₃S·1,85TFA·0,44agua) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1.</p>
 <p>94</p>	<p>3-(4-fluorobenzamido)-6,6-dimetilpirrolo [3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de 2-(dimetilamino)-1-(quinolin-8-il)etilo</p> <p>RMN de ^1H (MeOD) δ: 1,54 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 4,87-4,98 (m, 2 H), 7,14-7,28 (m, 3 H), 7,51 (c, J = 4,28 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,34, 1 H), 7,95 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2 H), RMN de ^1H 8,29 (dd, J = 1,77, 8,34 Hz, 1 H), 8,88-8,94 (m, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 517,2. Anál. (C₂₈H₂₉FN₆O₃·2,12TFA·0,26agua) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1.</p>
 <p>95</p>	<p>3-(4-fluorobenzamido)-6,6-dimetilpirrolo [3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de 1-(4-cianofenil)-2-(dimetilamino)etilo</p> <p>RMN de ^1H (MeOD) δ: 1,55 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,26 (s, 6 H), 2,52 (dd, J = 4,42, 13,38 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 9,35, 13,39 Hz, 1 H), 4,71-4,87 (m, 2H), 5,87 (dd, J = 3,28, 9,09 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,54 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,59 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,97 (t, J = 8,59 Hz, 2 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 491,2.</p> <p>Anál. (C₂₆H₂₇FN₅O₃·0,92agua) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1.</p>

Preparación del compuesto 89a de referencia: 6,6-dimetil-3-(tetrahydrofurano-2-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de (R)-5-terc-butil-2-etilo.



Se disolvió ácido (R)-tetrahydrofuran-2-carboxílico (1,39 g, 12,0 mmol) en diclorometano (24 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (4,57 g, 36,0 mmol) gota a gota, seguido de DMF (25 ul). Después de agitar durante 3 horas a 0°C, la solución se concentró a sequedad y después en rotavapor sobre DME (2 x 5 ml) para retirar el cloruro de oxalilo residual, después se redisolvió en DME (8,0 ml). En otro matraz, 3-amino-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-2,5(4H,6H)-dicarboxilato de 5-*terc*-butil-2-etil **I(g)** (1,95 g, 6,0 mmol) y diisopropil etil amina (2,09 ml, 12,0 mmol) se disolvieron en diclorometano (8,0 ml) y se enfrió a 0°C. La solución de cloruro de ácido se añadió gota a gota, provocando la formación de humos y elevando la temperatura interna a 15°C. La reacción se mantuvo a 0°C durante 5 horas. El tratamiento acuoso usando NaHCO₃ y DME seguido de cromatografía en columna de gel de sílice dio **89a** (2,2572 g, 86%) en forma de una espuma blanca. RMN de ¹H (300 MHz, dms_o-d₆) δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), [1,42 (s), 1,45 (s), 9 H juntos], 1,57 (dd, J = 2,8, 6,6 Hz, 6 H), 1,86 (m, 2 H), 1,96 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,47 (m, 5 H), 10,80 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 423, Anál. (C₂₀H₃₀N₄O₆·0,15EtOAc) C, H, N.

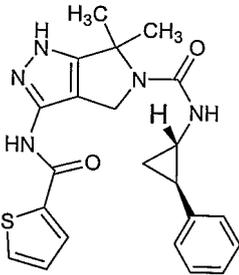
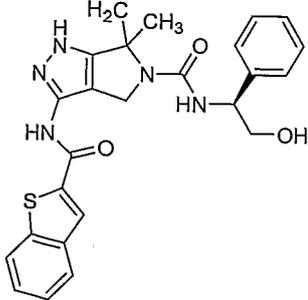
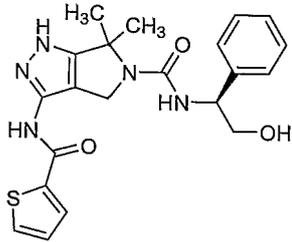
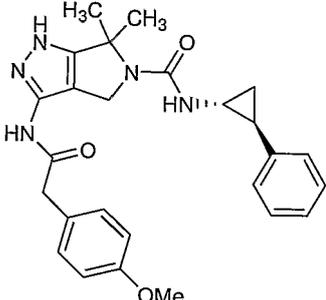
Se prepararon también los siguientes Ejemplos.

Estructura y N° de Ejemplo de referencia	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
<p style="text-align: center;">96</p>	<p>N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-[(3-fenoxibenzoil)amino]-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H), 2,10 - 2,55 (m, 7 H), 2,60 - 2,90 (m, 1 H), 4,50 - 4,97 (m, 3 H), 5,55 - 4,90 (m, 1 H), 5,55 - 5,95 (m, 1 H), 6,92 - 7,67 (m, 14 H), 10,17 (s a, 1 H). Anál. (C₃₁H₃₄N₆O₃·0,5H₂O·0,2EtOAc) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 539,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46.</p>
<p style="text-align: center;">97</p>	<p>N-{5-[3-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butanoil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}tiofeno-2-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,58 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 2,74 - 2,97 (m, 3 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 4 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H). Anál. (C₂₄H₂₈ClN₆O₂S·0,9HOAc) C, H, N. CLEM (IQPA, M+H⁺): 487,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 66 usando 97b en lugar de 2b. 97b se preparó siguiendo el mismo procedimiento de preparación que el compuesto 1 b.</p>

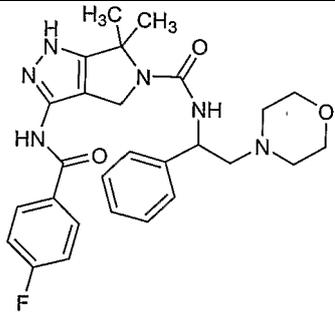
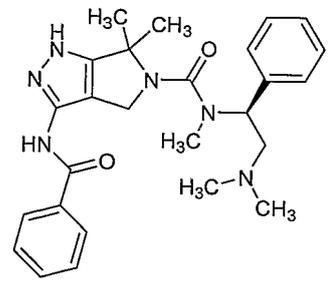
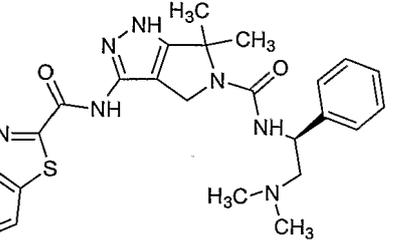
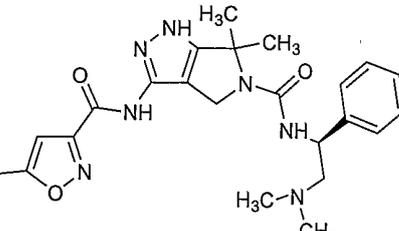
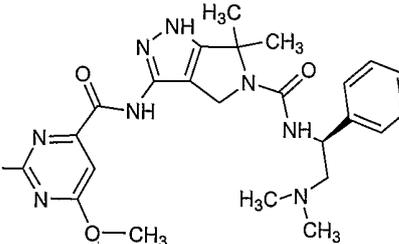
15

20

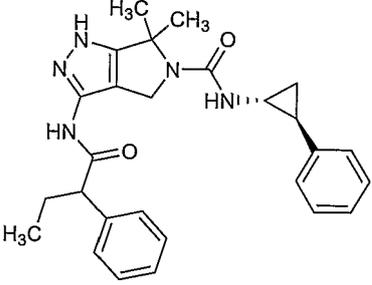
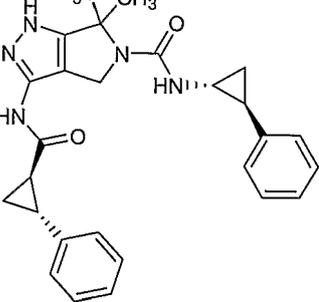
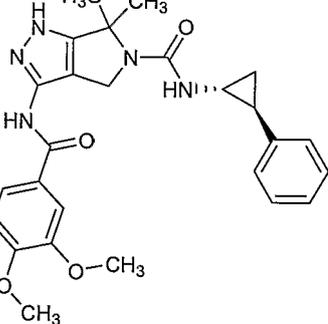
(continuación)

 <p>98</p>	<p>6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilciclopropil]-3-[(2-tienilcarbonyl)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,01-1,15 (m, 2 H) 1,64 (d, J=3,28 Hz, 6 H) 1,92 - 2,00 (m, 1 H) 2,63 - 2,72 (m, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 6,98 - 7,06 (m, 3 H) 7,06 - 7,17 (m, 3 H) 7,65 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J = 3,79, 1,01 Hz, 1 H). Anál. (C₂₂H₂₃N₅O₂S·0,8HOAc·0,8H₂O) C, H, N, S.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 58 usando el compuesto 97b en lugar de 1b. El compuesto 97b se preparó siguiendo el mismo procedimiento de preparación que el compuesto 1b.</p>
 <p>99</p>	<p>3-[(1-benzotien-2-ilcarbonyl)amino]-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,64 (d, J = 24,76 Hz, 6 H) 3,65 - 3,75 (m, 2 H) 4,64 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 4,81 - 4,87 (m, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 4 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H).</p> <p>Anál. (C₂₅H₂₅N₅O₃S·1,1HOAc·0,1H₂O) C, H, N, S.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 46 usando 99c en lugar de 1c. 99c se preparó usando el procedimiento de 1c.</p>
 <p>100</p>	<p>N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-6,6-dimetil-3-[(2-tienilcarbonyl)amino]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,62 (s, 3 H) 1,68 (s, 3 H) 3,65 - 3,76 (m, 2 H) 4,62 (d, J = 2,27 Hz, 2 H) 4,82 - 4,90 (m, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 7,68 (dd, J = 4,93, 0,88 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 3,79, 1,01 Hz, 1 H). Anál. (C₂₁H₂₃N₅O₃S·0,5HOAc·0,1H₂O) C, H, N, S. Procedimiento del Ejemplo 46 usando 97c en lugar de 1c. 97c se preparó usando el procedimiento de 1c.</p>
 <p>101</p>	<p>3-[(4-metoxifenil)acetil]amino)-6,6-dimetil-N-[(trans-2-fenilciclopropil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 0,99 - 1,12 (m, 2 H) 1,62 (d, J = 3,28 Hz, 6 H) 1,89 - 1,98 (m, J = 9,35, 9,35 Hz, 1 H) 2,62 - 2,71 (m, 1 H) 3,52 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,31 (s, 2 H) 6,79 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 3 H) 7,10 - 7,19 (m, 4 H). Anál. (C₂₆H₂₉N₅O₃·0,3HOAc·0,2H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 70.</p>

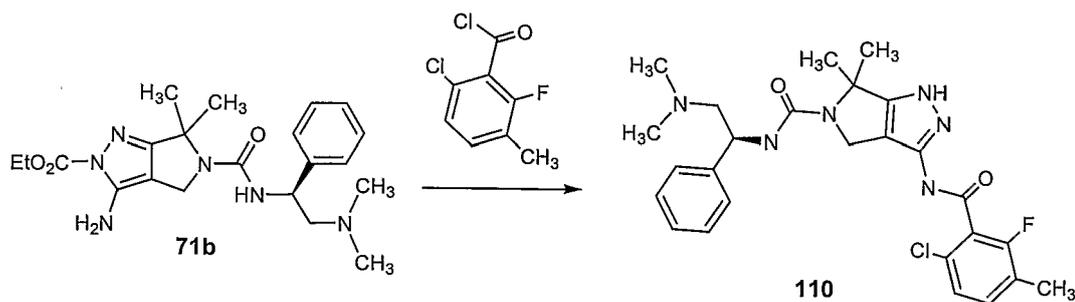
(continuación)

 <p>102</p>	<p>3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimetil-N-(2-morfolin-4-il-1-feniletil)-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,63 (d, J = 22,48 Hz, 6 H) 2,36 - 2,45 (m, 2 H) 2,46 - 2,60 (m, 3 H) 2,69 (dd, J = 12,88, 10,11 Hz, 1 H) 3,55 - 3,68 (m, 4 H) 4,63 (s, 2 H) 4,89 (dd, J = 9,85, 4,80 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 3 H) 7,23 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H). Anál. (C₂₇H₃₁N₆O₃F·0,5HOAc) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 59 usando 2c en lugar de 1c.</p>
 <p>103</p>	<p>3-(benzoylamino)-N-[(1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletil]-N,6,6-trimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,76 (d, J = 9,32 Hz, 6 H) 2,45 (s, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 3,08 (d, J = 6,04 Hz, 2 H) 4,73 (s a, 2 H) 5,13 (t, J = 7,30 Hz, 1 H) 7,29 (t, J = 7,30 Hz, 1 H) 7,38 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,51 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,59 (t, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 7,81 Hz, 2 H). Anál. (C₂₆H₃₂N₆O₂F·0,3HOAc·0,2H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 59.</p>
 <p>104</p>	<p>(S)-N-(5-((2-(dimetilamino)-1-feniletil)carbamoil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,59 (s, 3 H), 1,67(s, 3 H), 2,85 (d, J = 3 Hz, 1 H), 2,89 (d, 3 H, J = 3 Hz), 4,67 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5,35 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 7,30 - 7,45 (m, 5 H), 7,60 - 8,40 (m, 5 H). Anál. (C₂₆H₂₉N₇O₂S₁·2,1TFA·1H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 72.</p>
 <p>105</p>	<p>(S)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-3-(5-etilisoxazol-3-carboxamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,25 (t, J = 6 Hz, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H), 2,67-2,87 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 4,87 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 7,30-7,46 (m, 5 H). Anál. (C₂₄H₃₁N₇O₃·0,6HOAc·1,8H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 72.</p>
 <p>106</p>	<p>(S)-3-(2,4-dimetoxipirimidina-6-carboxamido)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,59 (s, 3 H), 1,67(s, 3 H), 2,85 (d, J = 3 Hz, 1 H), 2,89 (d, 3 H, J = 3 Hz), 3,33 - 3,59 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,06 (s, 3 H), 4,79 (m, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 6,82 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,30 - 7,46 (m, 5 H). Anál. (C₂₅H₃₂N₈O₄·1,3TFA·2,28H₂O) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 72.</p>

(continuación)

 <p>107</p>	<p>6,6-dimetil-3-[(2-phenilbutanoil)amino]-N-[trans-2-phenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida.</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,55 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 7,0, 8,1 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J = 5,3, 12,1 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 6,1, 12,1 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,24 (m, 3 H), 7,35 (m, 4 H), 10,61 (s, 1 H), 12,27 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.</p> <p>EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 458,2251; encontrado 458,2540</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 70.</p>
 <p>108</p>	<p>6,6-dimetil-N-[trans-2-phenilciclopropil]-3-[(trans-2-phenilciclopropil)carbonil]amino)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 1,03 (m, 1 H), 1,24 (m, 1 H), 1,33 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,59 (s, 6 H), 1,94 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,20 (m, 10 H), 10,71 (s, 1 H), 12,25 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 456,2394; encontrado 456,2390</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 70.</p>
 <p>109</p>	<p>3-[(3,4-dimetoxibenzoil)amino]-6,6-dimetil-N-[trans-2-phenilciclopropil]-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ^1H (dmso-d_6) δ: 0,98 - 1,07 (m, 1 H) 1,21 - 1,29 (m, 1 H) 1,63 (s, 6 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,71 - 2,81 (m, 1 H) 3,82 (s, 6 H) 4,45 (s, 2 H) 6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H). Anál. ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,3\text{ciclohexano}$) C, H, N. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 476,2292; encontrado 476,2300</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 70.</p>

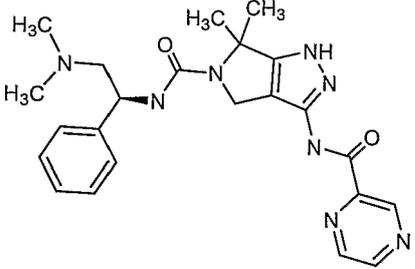
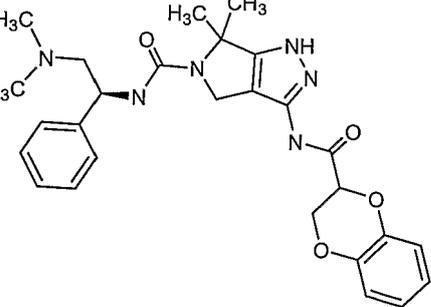
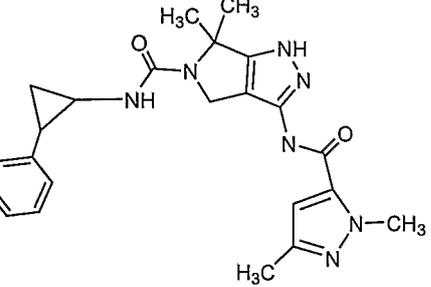
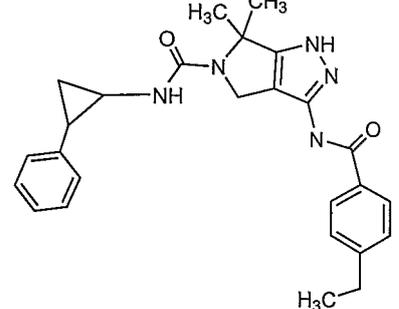
5 **Ejemplo de referencia 110: (S)-3-(6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzamido)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-6,6-dimetilpirrol[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida**



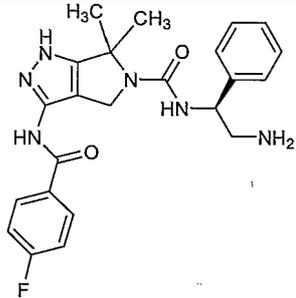
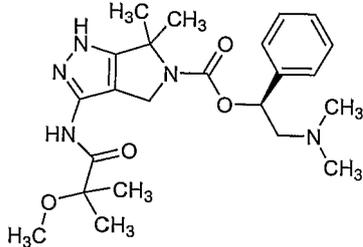
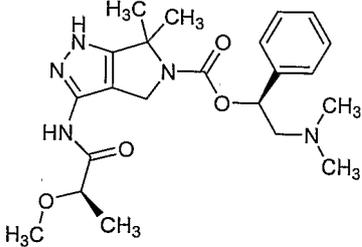
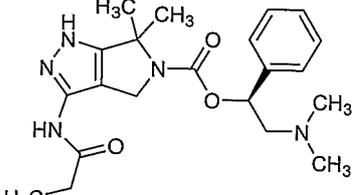
A un tubo de ensayo de 13 x 100 mm se le una barra agitadora de 3 x 6 mm, el compuesto 71b, (0,1 M en CH_2Cl_2 , 80 μmol , 1,0 equiv.), solución de DIPEA (2 M en CH_2Cl_2 , 160 μmol , 2,0 equiv.), y cloruro de 6-cloro-2-fluoro-3-metil

5

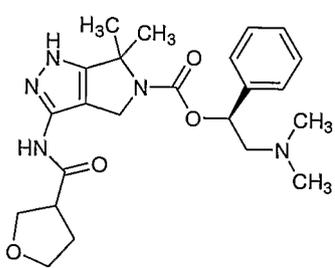
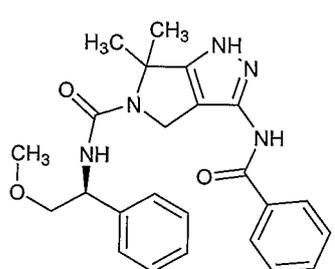
benzoilo (0,1 M en CH₂Cl₂, 160 μmol, 2,0 equiv.). La reacción se cubrió y se agitó a TA durante 12 h. Se añadió NaOH (1 M, 1000 μmol, 12,5 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después de la centrifugación, se retiró la fase superior. La capa orgánica se evaporó. Se añadieron MeOH (500 ul) y TEA (500 ul), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se reconstituyó en DMSO. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ ppm 1,52 (s, 3 H) 1,59 (s, 3 H) 2,13 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,34 (dd, J = 12,22, 5,63 Hz, 1 H) 2,59 (dd, J = 12,91, 10,16 Hz, 1 H) 4,48 (d, J = 11,81 Hz, 1 H) 4,52 (d, J = 12,09 Hz, 1 H) 4,81 (c, J = 5,77 Hz, 1 H) 6,18 (s a, 1 H) 7,14 (t, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 3 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H). CLEM: M+H⁺: 513,2

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p>111</p>	<p>(S)-N-(2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-6,6-dimetil-3-(pirazina-2-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ ppm 1,45 - 1,53 (m, 3 H) 1,54 - 1,61 (m, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,34 (td, J = 12,43, 5,91 Hz, 1 H) 2,61 (dd, J = 12,09, 9,06 Hz, 1 H) 4,53 (d, J = 14,83 Hz, 1 H) 4,55 - 4,59 (m, J = 12,09 Hz, 1 H) 4,77 - 4,85 (m, 1 H) 7,15 (t, J = 7,00 Hz, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, J = 9,89, 7,97 Hz, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 8,90 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H); CLEM: M+H⁺: 449,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 110,</p>
 <p>112</p>	<p>3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-2-carboxamido)-N-((S)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ ppm 1,48 (s, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,13-2,21 (m, 1 H) 2,29 - 2,35 (m, 1 H) 4,29 (dd, J = 11,13, 5,63 Hz, 1 H) 4,37 (dd, J = 11,81, 2,47 Hz, 1 H) 4,42 (d, J = 9,34 Hz, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 4,89 - 4,97 (m, 1 H) 6,12 - 6,21 (m, 1 H) 6,78 - 6,86 (m, J = 6,46, 6,46 Hz, 3 H) 6,95 (d, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 7,28 Hz, 1 H) 7,23 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 7,14 Hz, 2 H); CLEM: M+H⁺: 505,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 110,</p>
 <p>113</p>	<p>3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamido)-6,6-dimetil-N-[trans-(2-fenilciclopropil)]pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ ppm 0,96 - 1,01 (m, J = 12,91, 5,77 Hz, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 1,58 (s, 6 H) 1,91 (ddd, J = 9,06, 5,77, 3,30 Hz, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,68 - 2,74 (m, 1 H) 3,90 (d, J = 3,57 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 6,36 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 3 H) 7,20 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 10,64 - 10,76 (m, 1 H); CLEM: M+H⁺: 434,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 110 usando 70a en lugar de 71 b.</p>
 <p>114</p>	<p>3-(4-etilbenzamido)-6,6-dimetil-N-[trans-(2-fenilciclopropil)]pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida</p> <p>RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) δ ppm 0,99 (dd, J = 12,91, 5,77 Hz, 1 H) 1,16 (t, J = 7,69 Hz, 3 H) 1,19 - 1,23 (m, 1 H) 1,59 (s, 6 H) 1,86 - 1,93 (m, 1 H) 2,63 (c, J = 7,51 Hz, 2 H) 2,72 (dd, J = 7,14, 4,12 Hz, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 6,37 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 3 H) 7,20 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 7,69 Hz, 2 H) 7,89 (d, J = 7,97 Hz, 2 H) 10,71 (s, 1 H); CLEM: M+H⁺: 444,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 110 usando 70a en lugar de 71 b.</p>

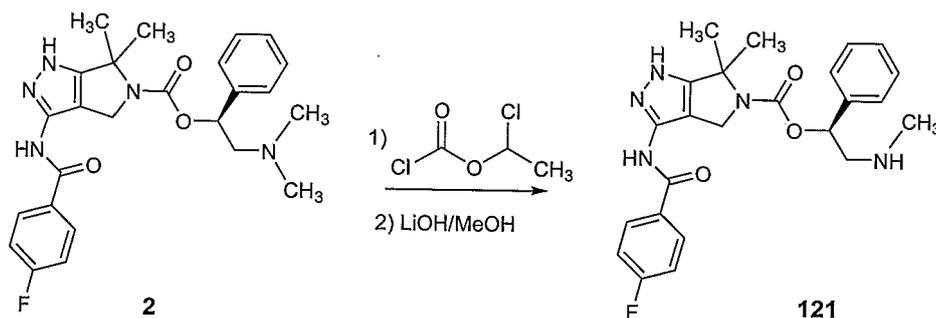
Los siguientes compuestos se prepararon también siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

Estructura y N° de Ejemplo	Nombre químico, datos analíticos y comentarios
 <p>115</p>	<p>N-[(1S)-2-amino-1-phenylethyl]-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxamida</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm: 1,69 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 3,12 - 3,25 (m, 2 H), 4,60 - 4,81 (m, 2 H), 4,99 - 5,16 (m, 1 H), 7,17 - 7,48 (m, 7 H) 7,86 - 8,12 (m, 2 H). Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2 \cdot 1,6\text{H}_2\text{O} \cdot 1,0\text{HOAc}$) C, H, N. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 437,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 64 usando 2c en lugar de 1c.</p>
 <p>116</p>	<p>3-(2-methoxy-2-metilpropanamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3, algunos picos están doblados debido a isomerización tautomérica) δ [1,46 (s), 1,49 (s), 6 H juntos], [1,63 (s), 1,70 (s), 1,73 (s), 1,79 (s), 6 H juntos], [2,30 (s), 2,35 (s), 6 H juntos], 2,60 (t de d, $J_t = 13,4$ Hz, $J_d = 4,6$ Hz, 1 H), 2,89 (dd, $J = 8,3, 13,1$ Hz, 1 H), [3,356 (s), 3,360 (s), 3 H juntos], [4,45 (d, $J = 13,1$ Hz), 4,51 (d, $J = 13,1$ Hz), 4,71 (d, $J = 12,9$ Hz), 4,76 (d, $J = 13,1$ Hz), 2 H juntos], [5,93 (dd, $J = 4,8, 8,3$ Hz), 5,95 (dd, $J = 5,3, 8,3$ Hz), 1 H juntos], 7,37 (m, 5 H), [9,07 (s a), 9,40 (s a), 1 H juntos]. CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 444. EMAR: $\text{M}+\text{H}^+$ calc. 444,26053, encontrado 444,26056, error 0,06 ppm. Anál. ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,4\text{Ciclohexano}$) C, H, N. Procedimiento del Ejemplo 1.</p>
<p>Ejemplo</p>  <p>117</p>	<p>3-((R)-2-metoxipropanamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo.</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, MeOD) δ [1,39 (d, $J = 6,8$ Hz), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz), 3 H juntos], [1,59 (s), 1,66 (s), 1,70 (s), 1,79 (s), 6 H juntos], [2,32 (s), 2,37 (s), 6 H juntos], [2,53 (dd, $J = 3,3, 13,6$ Hz), 2,63 (dd, $J = 4,6, 13,4$ Hz), 1 H juntos], [2,94 (dd, $J = 9,6, 13,6$ Hz), 3,01 (dd, $J = 8,6, 13,1$ Hz), 1 H juntos], [3,42 (s), 3,45 (s), 3 H juntos], 3,92 (m, 1 H), 4,47-4,83 (m, 2 H), [5,89 (dd, $J = 3,0, 9,6$ Hz), 5,94 (dd, $J = 4,6, 8,6$ Hz), 1 H juntos], 7,31 (m, 1 H), 7,38 (m, 4 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 430. EMAR: $\text{M}+\text{H}^+$ calc. 430,24488, encontrado 430,24609.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 89.</p>
 <p>118</p>	<p>6,6-dimetil-3-propionamidopirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, MeOD), δ [1,17 (t, $J = 7,6$ Hz), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz), 3 H juntos], [1,59 (s), 1,63 (s), 1,70 (s), 1,79 (s), 6 H juntos], [2,37 (c, $J = 7,6$ Hz), 2,41 (c, $J = 7,6$ Hz), 2 H juntos], [2,43 (s), 2,57 (s), 6 H juntos], [2,77 (dd, $J = 4,3, 13,4$ Hz), 2,82 (dd, $J = 3,0, 13,4$ Hz), 1 H juntos], 3,19 (dd, $J = 9,9, 13,6$ Hz, 1 H), [4,46 (d, $J = 13,4$ Hz), 4,52 (d, $J = 13,4$ Hz), 4,70 (d, $J = 13,4$ Hz), 4,79 (d, $J = 13,4$ Hz), 2 H juntos], 5,97 (dd, $J = 2,8, 9,9$ Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,41 (m, 4 H). CLEM (IQPA, $\text{M}+\text{H}^+$): 400. EMAR: $\text{M}+\text{H}^+$ calc. 400,23432, encontrado 400,23425. Anál. ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1,8\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{HOAc}$) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1.</p>

(continuación)

<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>119</p>	<p>6,6-dimetil-3-(tetrahydrofurano-3-carboxamido)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-1-feniletilo</p> <p>RMN de ^1H (300 MHz, MeOD) δ [1,59 (s), 1,65 (s), 1,69 (s), 1,79 (s), 6 H juntos], 2,21 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), [2,32 (s), 2,37 (s), 6 H juntos], 2,53 (dd, J = 3,0, 13,4 Hz, 1 H), [2,96 (dd, J = 9,6, 13,4 Hz), 3,01 (dd, J = 8,6, 13,4 Hz), 1 H juntos], 3,32 (m, 1 H), 3,79-4,04 (m, 4 H), 4,43-4,80 (m, 2 H), [5,89 (dd, J = 3,0, 9,6 Hz), 5,93 (dd, J = 4,3, 8,3 Hz), 1 H juntos], 7,38 (m, 5 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 442. EMAR: M+H⁺ calc. 442,24488, encontrado 442,24397.</p> <p>Anál. (C₂₃H₃₁N₅O₄·0,9H₂O·1,0 ciclohexano) C, H, N.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 89.</p>
<p>Ejemplo de referencia</p>  <p>120</p>	<p>(S)-3-benzamido-N-(2-metoxi-1-feniletilo)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxamida</p> <p>RMN de ^1H (500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,49 - 1,57 (m, 3 H) 1,60 (s, 3 H) 3,58 (t, J = 10,16, 8,24 Hz, 2 H) 4,51 (d, J = 11,54 Hz, 1 H) 4,54 (d, J = 11,54 Hz, 1 H) 4,93 (dc, J = 7,28, 7,07, 1,10 Hz, 1 H) 6,33 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,16 (t, J = 7,14 Hz, 1 H) 7,26 (t, J = 7,28 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 7,97 Hz, 2 H) 7,45 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 7,00 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 7,42 Hz, 2 H) 10,81 (s, 1 H) 12,37 (s, 1 H). CLEM (IQPA, M+H⁺): 434,2.</p> <p>Procedimiento del Ejemplo 1.</p>

5 **Ejemplo 121 de referencia: 3-(4-fluorobenzamido)-6,6-dimetilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-carboxilato de (S)-2-(metilamino)-1-feniletilo.**



10 A una solución del compuesto 2 (194 mg, 0,406 mmol) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (34,8 mg, 0,4 equiv.) en 2 ml de 1,2-dicloroetano se le añadió cloroformiato de 1-cloroetil (133 μl , 3 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 1 ml de metanol y 1 ml de LiOH

15 2 N, se agitó a reflujo durante 1 hora, y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó dando el compuesto del título con un rendimiento del 28% (51 mg) en forma de una espuma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,62 (s, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,05 (dd, J = 13,22, 3,40 Hz, 1 H) 3,27 (dd, J = 13,09, 9,57 Hz, 1 H) 4,75 - 4,83 (m, 1 H) 4,92 (m, 1 H) 5,91 (dd, J = 9,57, 3,53 Hz, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 4 H) 8,01 - 8,08 (m, 2 H). Anál. (C₂₄H₂₆N₅O₃F·0,4HOAc·0,7H₂O) C, H, N.

Ensayos biológicos. Datos de Ki, datos de ensayo celular y datos de eficacia *in vivo*

20 Clonación, expresión, y purificación del dominio recombinante de quinasa PAK4 (KD de PAK4): el ADNc que codifica para PAK4 se amplificó a partir del clon EST (N° 12) (adquirido en Research Genetics) usando PCR. P33 (ACATATG TCC CATGAGCAGT TCCGGGCTGC CCTGCAGCT) y P34 (CTCA TGGGTGCTTC AGCAGCTCGG CTGCCGTGGC) se usaron como el cebador 5' y el cebador 3' en PCR, respectivamente. El producto amplificado por PCR se clonó en el vector Topo (Invitrogen Inc.), y se verificó por secuenciación de ADN. Después, KD de PAK4

se subclonó en el plásmido de expresión pET28a(+), pET24a(+), o pGST4,5. Los plásmidos recombinantes que contienen KD de PAK4 se transformaron en células BL21(DE3) para expresión de proteína recombinante. La producción de KD de PAK4 se indujo a 27°C mediante la adición de IPTG a las células. Las células se recogieron y se lisaron para purificación de proteína. Se usó una columna de Ni-NTA (pET28a(+), pET24a(+)) y una columna de glutatión (pGST4,5) para la purificación. La proteína purificada se sometió después a trombina para escindir las marcas N-terminales heredadas de los plásmidos de expresión y, de esta manera, dio la KD de PAK4 que se usó para el ensayo de Ki de esta invención.

Condiciones de ensayo enzimático del dominio quinasa de PAK4: la actividad enzimática del KD de PAK4 se midió por su capacidad para catalizar la transferencia de un resto fosfato desde un nucleósido trifosfato a una cadena lateral aminoacídica de un péptido disponible en el mercado (secuencia aminoacídica EVPRRKSLVGTPYWM). La conversión de ATP a ADP acompaña la reacción catalítica. La producción de ADP a partir de ATP catalizada por KD de PAK4 se acopló a la oxidación de NADH mediante las actividades de piruvato quinasa (PK) y lactato deshidrogenasa (LDH). La conversión de NADH a NAD⁺ se controla por la disminución de absorbancia a 340 nm ($\epsilon_{340} = 6,22 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$) usando un SPECTRAMAX 190 de Molecular Devices junto con el Biomec FX. Las soluciones de reacción típicas contienen fosfoenolpiruvato 2 mM, NADH 0,35 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, péptido 0,4 mM (EVPRRKSLVGTPYWM), ATP 0,04 mM, 1 unidades/ml de PK, 1 unidad/ml de LDH, Tween 20 al 0,01% en HEPES 50 mM, pH 7,5. Los ensayos se inician con la adición de KD de PAK4 25 nM. Se calculó el Ki de PAK KD de cada compuesto de la invención (el inhibidor) basándose en múltiples cantidades del porcentaje de inhibición del inhibidor a diferentes concentraciones de inhibidor. El péptido (secuencia aminoacídica EVPRRKSLVGTPYWM) se adquirió en American Peptide Company. NADH, MgCl₂, HEPES, DTT, ATP y PK/LDH se adquirieron en Sigma. Tween 20 se adquirió en Calbiochem.

Se usó un procedimiento ELISA intercalado para medir la actividad de quinasa PAK4 en células enteras. El nivel de fosforilación de GEF-H1b dependiente de PAK4 puede determinarse controlando la unión de un anticuerpo fosfoespecífico a GEF-H1b. Se usa una línea celular HEK 293 modificada en el bioensayo y se ha modificado genéticamente para sobreexpresar tanto GEF-H1b como el dominio quinasa (KD) de PAK4. El KD de PAK4 es inducible en esta línea celular mediante tetraciclina (Trex system, Invitrogen). El nombre de esta línea celular se ha denominado TR-293-KDG. Para establecer un suceso de fosforilación sobre GEF-H1, las células se inducen con doxiciclina para expresar el KD de PAK4. Los pocillos de control negativo no reciben inducción. El efecto de la sustancia candidato se mide como la capacidad para bloquear este suceso de fosforilación.

Se preparó una placa para ELISA pre-recubriendo las placas con un anticuerpo de captura (anticuerpo monoclonal de ratón α -HA-tag), bloqueado con BSA, y se lavó tween 20 al 0,1% en solución salina tamponada con tris (TBST). Las placas de cultivo tisular (pre-recubiertas con poli-D-lisina) se sembraron con células TR-293-KDG. Las células TR-293-KDG se indujeron para que expresaran el KD de PAK4 con doxiciclina durante una noche y posterior y simultáneamente se trataron con sustancias candidato o diluyente durante 3 horas más de exposición continua. Las células se lisaron después con un tampón RIPA modificado complementado con inhibidores de proteasa. Los lisados de células enteras recientes se añadieron después a la placa de ELISA durante 2-horas. Entre todas las etapas posteriores, las placas se lavaron 4 veces con TBST. Se añadió un anticuerpo de detección (que reconocía el epítipo fosfo-específico en GEF-H1b) durante 1 hora, seguido de la adición de un anticuerpo secundario cabra α -conejo unido a enzima durante 45 minutos. Se realizó el desarrollo de color del anticuerpo unido a enzima con un sustrato de peroxidasa, ABTS (Moss, Inc.), leyendo la absorbancia a 405 nM con un espectrofotómetro después de 30 minutos de incubación. Los valores de CE50 se calcularon mediante el ajuste de una curva sigmoidea usando un análisis de cuatro parámetros.

Datos de Ki del dominio quinasa de PAK4 y datos de CE50 del ensayo celular de PAK4 de los compuestos de los **Ejemplos y Ejemplos de referencia 1-121**:

Nº de Ejemplo	Datos de Ki (nM)	CE50 (nM)
1	10,1	10,7
2	16,7	9,7
3	42,1	50,0
4	68,0	14,6
5	14,4	271
6	30,9	27,9
7	314	230
8	124	7,4
9	96,4	13,3
10	75	7,2
11	101	15,7

ES 2 435 405 T3

(continuación)

12	95,5	3,27
13	109	3,9
14	356	
15	145	16,1
16	118	17,9
17	259	110
18	23,3	28,3
19	7,87	67,8
20	8,13	80,2
21	24,8	37,6
22	17,4	14,8
23	122	3,90
24	63,7	140
25	78,6	153
26	278	244
27	82,1	79,9
28	73,2	280
29	27,1	419
30	106	2090
31	858	230
32	57,1	162
33	220	
34	510	60
35	92,3	216
36	103	315
37	564	
38	43,2	113
39	47,5	15,3
40	64,9	152
41	786	
42	955	
43	58,1	439
44	800	
45	318	21,1

ES 2 435 405 T3

(continuación)

46	33,6	32,1
47	54,2	34,7
48	98,3	36,4
49	193	90,8
50	33,8	335
51	118	20,3
52	354	242
53	210	28,0
54	41	353
55	13,6	148
56	6,9	37,1
57	11,3	16,0
58	96,0	
59	448	
60	267	
61	444	
62	308	
63	178	
64	19,3	4000
65	849	
66	556	
67	193	
68	48,2	34,1
69	149	226
70	223	
71	101	84,1
72	93,8	362
73	354	200
74	475	
75	73,1	115
76	468	
77	345	167
78	284	
79	96	2120
80	756	12
81	240	104

ES 2 435 405 T3

(continuación)

82	434	301
83 A		560
83 B	36,2	5
84 A	70	16
84 B		396
85	143	4
86	68,7	18
87	67,3	
88	35,6	88
89	156	10
90	251	4
91	286	
92	345	103
93	335	178
94	161	413
95	137	127
96	12,5	59
97	110	1510
98	19,5	1080
99	67,9	423
100	108	178
101	113	4000
102	621	
103	512	
104	89	9
105	121	4000
106	412	
107	260	
108	70	1150
109	176	
110	81,7	
111	inhibición del 42% a 1 μ M	
112	inhibición del 66% a 1 μ M	
113	inhibición del 65% a 1 μ M	

(continuación)

114	inhibición del 70% a 1 μ M	
115	20,8	4000
116	212	50
117	357	8,8
118	226	
119	260	52
120	463	
121	16,2	124

5 El compuesto del Ejemplo 2, 3-[(4-fluorobenzil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletanol mostraba inhibición *in vivo* del crecimiento del tumor de xenoinjertos de tumor de carcinoma colorectal HCT116 humano en ratones atímicos. Los detalles se proporcionan en los siguientes párrafos.

10 Material y preparación: la línea celular HCT116 se obtuvo de American Type Culture Collection (ATCC, Bethesda, MD). Las células se cultivaron como monocapas en medio de McCoy, complementada cada una con FBS al 10% (cada una de Life Technologies, Inc., Bethesda, MD) y se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada al 5% de CO₂. Las células tumorales para implantación en ratones atímicos se cultivaron cerca de la confluencia por incubación con tripsina al 0,05%-EDTA. Las células sedimentaron a 450 X g durante 5-10 minutos y los sedimentos celulares de resuspendieron en medio de McCoy sin suero complementado con matrigel al 50%. Las células tumorales (1 x 10⁶ células/animal) se implantaron s.c. en la región del costado posterior de cada ratón en el día 0 y se dejaron crecer hasta el tamaño diseñado antes de la administración del compuesto para cada experimento.

15 Inhibición del crecimiento tumoral: el tratamiento se inició cuando los tumores tenían un tamaño de aproximadamente 200 mm³. El compuesto del Ejemplo 2 o vehículo (metil celulosa, MC) se administró en forma de sonda oral a diario o cada dos días a 10 ml/kg. Los tumores se midieron usando calibres de Vernier, y los volúmenes de tumor se calcularon utilizando la fórmula longitud X anchura 2 X 0,4. El volumen del tumor se midió en los días señalados, indicándose el volumen medio del tumor para cada grupo de 12 animales; media \pm SEM. Al final del estudio, se calculó el porcentaje de inhibición máximo del crecimiento del tumor como 100 X (volumen_{final} del tumor - volumen_{inicial} del tumor) para el Compuesto si era el grupo tratado con el Ejemplo 2 / (volumen_{final} del tumor - volumen_{inicial} del tumor) para el grupo tratado con vehículo en el día 39 y el retraso del crecimiento del tumor se calculó como volumen_{medio} del tumor_{tratado} - volumen_{medio} del tumor_{control} cuando el volumen medio del tumor alcanzó los 1250 mm³.

25 Retraso del crecimiento del tumor: el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 2 comenzó en el día 11 cuando los tumores alcanzaron un volumen de ~200 mm³ y continuó durante 28 días hasta que los tumores de control alcanzaron el tamaño de evaluación (1250 mm³). La medida del tumor continuó hasta que los tumores tratados alcanzaron el tamaño de evaluación (1250 mm³) para evaluar el retraso del crecimiento del tumor. El compuesto del Ejemplo 2 se administró a los ratones que portaban el tumor por sonda oral en forma de una solución en MC en un volumen de 10 ml/kg y se comparó con vehículo solo administrado en el mismo volumen. Se demostró que la administración oral del Compuesto del Ejemplo 2 a 50 mg/kg/día o 75 mg/kg cada dos días daba como resultado una inhibición estadísticamente significativa del crecimiento del tumor (p = 0,05) del 50% o 37%, respectivamente comparado con controles tratados con vehículo (Figura 1). Además, se observó un retraso del crecimiento del tumor de 12,2 o 9,8 días a los niveles de dosis de 50 mg/kg/día o 75 mg/kg cada dos días, respectivamente (Figura 1). Los ratones a los que se les administró el compuesto del Ejemplo 2 durante todo el ciclo de tratamiento de 28 días parecían sanos y continuaron ganando peso.

35 La inhibición del crecimiento del tumor y el retraso del crecimiento del tumor como resultado del compuesto del Ejemplo 2, 3-[(4-fluorobenzil)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (1S)-2-(dimetilamino)-1-feniletanol, se resumen en la siguiente tabla y **Figura 1**.

Punto final	Parámetro	50 mg/kg QD	75 mg/Kg/QOD
Inhibición del crecimiento del tumor	%TGI _{max} d39	50,0	36,6
Retraso del crecimiento del tumor	T-C _{1250mm³} (Días)	12,2	9,8

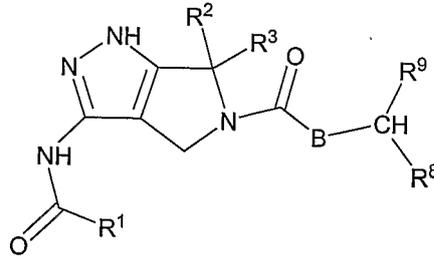
40 Como se muestra en la **Figura 1**, el compuesto del Ejemplo 2 inhibía/retrasaba el crecimiento de xenoinjertos de tumor de carcinoma colorectal HCT116 humano en ratones atímicos. La administración oral del compuesto del Ejemplo 2 a 50 mg/kg/día (QD) o 75 mg/kg/cada dos días (QOD) se inició cuando los tumores alcanzaron un tamaño medio de 200 mm³ en el Día 11 y continuaron hasta el Día 39, momento en el cual cesó el tratamiento. El volumen del tumor se midió en los días señalados, con el volumen de tumor medio indicado para grupos de 10 animales;

ES 2 435 405 T3

media \pm SEM. *ANOVA $p < 0,01$ para ambos grupos de 50 y 75 mg/kg frente a los grupos administrados solo con vehículo en los puntos temporales indicados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III



III

5 en la que:

B es -O-,

R¹ está seleccionado de alquilo C₁-C₈, heterociclilo de 3-10 miembros y R¹ está opcionalmente sustituido adicionalmente por 1-6 grupos seleccionados de haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, - (alcoxilo C₁-C₃), -NH₂, alquil C₁-C₃ amino;

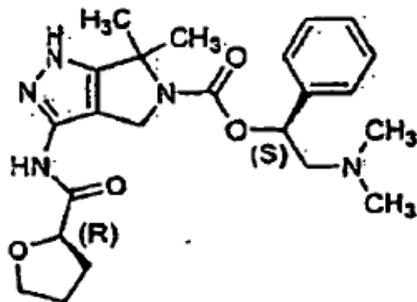
10 cada R² es metilo y R³ es metilo;

R⁸ está seleccionado de -CH₂-N-(CH₃)₂, -CH₂-NH-CH₃ y -CH₂-NH₂; y

R⁹ es fenilo,

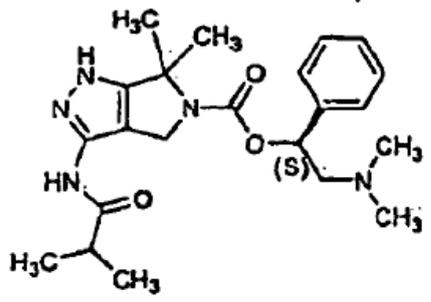
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2 Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en



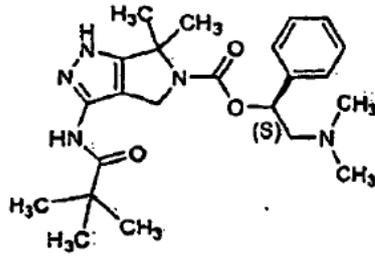
15

Y

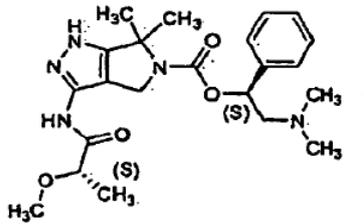


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
- 10 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero,
7. Un Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.+
- 15 8. Una combinación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señal y agentes antiproliferativos para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero,

FIG. 1
Estudio TGI de xenoinjerto de
tumor HCT116

