

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 738**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2012 PCT/US2012/037003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO2012158413**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2012 E 12743553 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2712358**

54 Título: **Compuestos de pirrolidinil urea, pirrolidinil tiourea y pirrolidinil guanidina como inhibidores de trkA quinasa**

30 Prioridad:

13.05.2011 US 201161485858 P

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

08.06.2017

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, SHELLEY;
ANDREWS, STEVEN, W.;
BLAKE, JAMES, F.;
CONDROSKI, KEVIN, R.;
HAAS, JULIA;
HUANG, LILY;
JIANG, YUTONG;
KERCHER, TIMOTHY;
KOLAKOWSKI, GABRIELLE R. y
SEO, JEONGBEOB**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 615 738 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

Compuestos de pirrolidinil urea, pirrolidinil tiourea y pirrolidinil guanidina como inhibidores de trkA quinasa

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para fabricar los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a compuestos de pirrolidinil urea y pirrolidinil tiourea que exhiben la inhibición de quinasa TrkA y que son
10 útiles en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

Los regímenes actuales de tratamiento para afecciones de dolor utilizan diversas clases de compuestos. Los opioides (tales como la morfina) tienen diversas desventajas que incluyen efectos eméticos, de estreñimiento y respiratorios negativos así como el potencial para adicciones. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también tienen desventajas que incluyen una eficacia insuficiente en el tratamiento de dolor grave. Además, los inhibidores de COX-1 pueden ocasionar úlceras de la mucosa. Por consiguiente, existe una necesidad continuada de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio de dolor, en especial dolor crónico.
15 20

Las Trk son los receptores de tirosina quinasa de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia del receptor de Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas se encuentran (i) el factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan
25 ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y supervivencia de células neuronales (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la vía de Trk/neurotrofina son eficaces en diversos modelos animales preclínicos de dolor. Por ejemplo, se ha demostrado que NGF antagonista y anticuerpos TrkA tales como RN-624 son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62, 327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S.B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) *NeuroReport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) y modelos animales de dolor neuropático (Ramer, M. S. y Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. et al. (1999); Herzberg, U. et al., *Pain* 79, 265-274 (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120).
30 35

También se ha demostrado que NGF secretado por células tumorales y tumores que invaden macrófagos estimula directamente el TrkA ubicado en las fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos tumorales tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de morfina. Dado que la quinasa TrkA puede servir como mediador de las respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras quinastas Trk pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.
40 45

La bibliografía reciente también ha demostrado que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de las quinastas Trk están asociadas a muchos cánceres incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), de ovario (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), cáncer colorrectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949), melanoma (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3 (1), pp. 32-36), cáncer de cabeza y cuello (Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10 (6), pp. 644-653), carcinoma gástrico (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (7), pp. 1431-1434), carcinoma de pulmón (Ricci A., et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25 (4), pp. 439-446), cáncer de mama (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 2010, 31 (11), pp. 1939-1947), Glioblastoma (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), pp. 181-188), meduloblastoma (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 2008, 7 (5), pp. 1932-1944), cáncer de mama secretor (Euthus, D.M., et al., *Cancer Cell* 2002, 2 (5), pp. 347-348), cáncer de las glándulas salivales (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009, 16 (6), pp. 428-430), carcinoma de tiroides papilar (Greco, A., et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 321 (1), pp. 44-49) y leucemia mieloide en adultos (Eguchi, M., et al., *Blood* 1999, 93 (4), pp. 1355-1363). En modelos preclínicos de cáncer, los inhibidores de molécula pequeña no selectivos de Trk A, B y C fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de metástasis tumorales (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).
50 55 60

Además, se ha demostrado que la inhibición de la vía neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias con anticuerpos NGF o inhibidores de TrkA de molécula pequeña no selectivos. Por ejemplo, la inhibición de la vía neurotrofina/Trk se ha visto implicada en modelos preclínicos de
65

enfermedades inflamatorias del pulmón que incluyen asma (Freund-Michel, V; Frossard, N., *Pharmacology & Therapeutics* (2008) 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), enfermedades inflamatorias intestinales que incluyen colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000) 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópicas (Dou, Y.-C., et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006) 298(1), 31-37), eczema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P., et al., *J. Investigative Dermatology* (2004) 122(3), 812-819).

El receptor TrkA también se cree que es crítico en el proceso de la enfermedad en la infección de la infección parasitaria de *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en hospedadores humanos (de Melo-Jorge, M. et al., *Cell Host & Microbe* (2007) 1(4), 251-261).

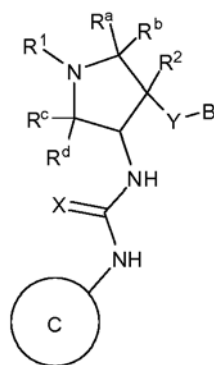
Los inhibidores de Trk también pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tal como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, que aparecen en hasta el 70 por ciento de pacientes con cáncer de próstata o mama avanzado y en aproximadamente 15 al 30 por ciento de pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden ocasionar dolor grave, fracturas patológicas, hipercalcemia que amenaza la vida, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión del nervio. Por estas razones, las metástasis óseas son una complicación seria y costosa del cáncer. Por lo tanto, los agentes que pueden inducir apoptosis de osteoblastos proliferantes serían altamente ventajosos. La expresión de los receptores TrkA se ha observado en el área que forma hueso en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi, et al., *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Además, la localización de NGF se observó en casi todas las células que forman huesos (K. Asaumi, et al.). Recientemente, se demostró que el inhibidor de Trk inhibe la señalización de tirosina activada por neutropinas que se unen a los tres receptores Trk en osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Estos datos respaldan la justificación para el uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea tal como metástasis ósea en pacientes con cáncer.

Se conocen diversas clases de inhibidores de molécula pequeña de quinasas Trk que se sabe son útiles para el tratamiento de dolor o cáncer (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3), 305-319).

30 Sumario de la invención

Se ha demostrado ahora que los compuestos de pirrolidinil urea, pirrolidinil tiourea y pirrolidinil guanidina son inhibidores de TrkA y pueden ser útiles para tratar trastornos y enfermedades tales como dolor, incluidos dolor crónico y agudo. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fracturas óseas. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

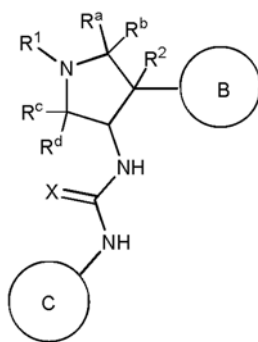
40 Más específicamente, en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula I:



I

45 o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en la que el resto Y-B y el resto NH-C(=X)-NH están en la configuración *trans*, y R¹, R², R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, B y en Anillo C son como se definen en el presente documento.

En una realización, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula I':



I'

5 o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en la que el Anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en la configuración *trans*, y R¹, R², R^a, R^b, R^c, R^d, X, Anillo B y anillo C son tal como se definen en el presente documento.

10 Otro aspecto del presente documento describe métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por TrkA, que comprenden la administración a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención o un estereoisómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la enfermedad y los trastornos incluyen dolor crónico y agudo incluyendo pero no limitado a dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fracturas óseas. En otra realización, la enfermedad y los trastornos incluyen pero no se limitan a, cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para usarse en terapia.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos de dolor crónico y agudo incluyendo pero no limitado a dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fracturas óseas. Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se seleccionan de cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como dolor crónico y agudo incluyendo pero no limitado a dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fracturas óseas.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se seleccionan de cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

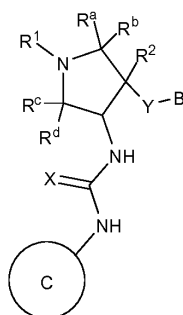
Otro aspecto del presente documento describe intermedios para preparar compuestos de Fórmula I.

40 Otro aspecto de la presente invención incluye métodos para preparar, métodos de separar y métodos para purificar los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

45 En el presente documento se proporcionan compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por TrkA.

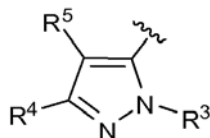
Una realización proporciona un compuesto de fórmula I:



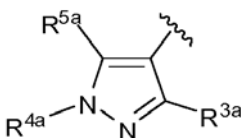
I

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

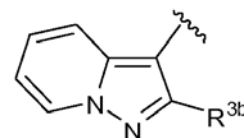
- 5 el resto Y-B y el resto NH-C(=X)-NH están en la configuración *trans*;
 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de H y alquilo(1-3C);
 X es O, S o NH;
 R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-
 6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-
 10 6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), alquilo(1-6C), (alquilamino1-
 3C)alquilo(1-3C), (alcoxicarbonil1-4C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), hidroxialcoxi(1-3C)alquilo(1-6C),
 di(alcoxi1-3C)alquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-6C), hidroxitrifluoroalquilo(1-6C), (alcoxicarbonil 1-
 4C)(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), hetAr⁵(CH₂)₀₋₁ o Ar⁵(CH₂)₀₋₁;
 R² es H, F u OH;
 15 Y es un enlace, -O- u -OCH₂-;
 B es Ar¹, hetAr¹, alquilo 1-6C o alcoxi(1-6C);
 Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de
 halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN;
 hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan
 20 independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan
 independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C);
 El Anillo C es fórmula C-1, C-2 o C-3



C-1



C-2



C-3

- 25 R³ es H, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo(3-7C) o hetAr²;
 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de
 halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo;
 hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos
 30 del anillo que se seleccionan independientemente de N y O;
 hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan
 independientemente de N, O y S, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan
 independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;
 35 R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C),
 tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C),
 (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C),
 sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxicarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C),
 monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-
 40 6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C),
 hidroxil-carbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C),
 (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-
 6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (alcoxicarbonilo 1-4C)alcoxi(1-6C),
 hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-3C)alcoxi(1-
 45 6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-
 3C)amino-carboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C),
 alcoxicarbonilo(1-6C), hidroxil/carbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN,
 trifluorometilsulfonilo, N-(alquil 1-3C)piridinonilo, N-(trifluoroalquil 1-3C)piridinonilo, (alquilsiloxi 1-4C)alcoxi(1-6C),

isoindolin-1,3-dionilalcoxi(1-6C) o N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo;

hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C) y acilo(1-6C);

5 hetCyc³ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, CF₃, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo;

10 hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C);

Ar³ es fenilo opcionalmente está opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C);

hetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo; o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;

20 Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-;

R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C), fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)], cicloalquilo(3-4C), amino, aminocarbonilo o

25 trifluoro(alquil 1-3C)amido; o R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), o

30 R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂;

35 hetAr⁵ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF₃;

Ar⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), CF₃O-, alcoxycarbonilo(1-4C) y aminocarbonilo;

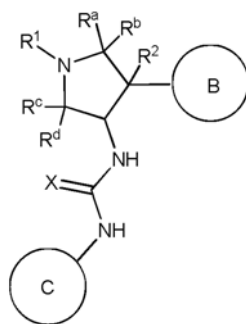
40 R^{3a} es hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

45 R^{3b} es hidrógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

50 R^{4a} es hidrógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-], o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo; y

55 R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno.

En una realización, los compuestos de Fórmula I tienen la estructura I':

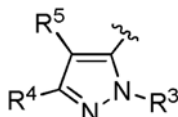


I'

o estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 5 el Anillo B y el resto NH-C(=X)-NH están en la configuración *trans*;
 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de H y alquilo(1-3C);
 X es O o S;
 R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil1-3C) alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), alquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C);
 10 R^2 es H, F u OH;
 El Anillo B es Ar^1 o $hetAr^1$;
 Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, CF_3 , CF_3O- , alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) y alquilo(1-6C);
 15 $hetAr^1$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF_3 , NH_2 e hidroxialquilo(1-2C);
 El Anillo C es

20



- 25 R^3 es H, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), Ar^2 , $hetCyc^1$, cicloalquilo(3-7C) o $hetAr^2$;
 Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo;
 $hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O;
 $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C);
 30 R^4 es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxicarbonilalquilo(1-6C), $hetAr^3$ alquilo(1-6C), Ar^3 alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), $hetCyc^2$ alcoxi(1-6C), $hetAr^3$ alcoxi(1-6C), Ar^3 alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$ o Ar^4 ;
 35 $hetCyc^2$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan de alquilo(1-6C);
 $hetAr^3$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C);
 Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C);
 $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;
 40 Ar^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF_3 , CF_3O- , alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-; y

50

R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C) o fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)]; o

R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), o

R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho átomo de nitrógeno del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6) y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂.

Se entenderá que en los casos en que dos o más radicales se usen en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera el extremo terminal y el último radical nombrado se considera unido a la estructura en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, el radical "alcoxialquilo" está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

Los términos "alquilo(1-6C)", "alquilo(1-4C)" y "alquilo(1-3C)" como se usa en el presente documento se refieren a radicales de hidrocarburo monovalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono y uno a tres átomos de carbono, respectivamente, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, tres a cuatro átomos de carbono o tres átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metilo-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

"Alcoxi(1-4C)", "alcoxi(1-3C)", "alcoxi(1-6C)" y "alcoxi(2-6C)" se refieren a un radical -OR donde R es alquilo(1-4C), alquilo(1-3C), alquilo(1-6C) o alquilo(2-6C), respectivamente, tal como se define anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi y similares.

"Acilo(1-6)" significa un radical RC(=O)- donde R es un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a cinco átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a cinco átomos de carbono, por ejemplo, metilcarbonilo y similares.

"(Alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)" y "(alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C)" significan a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o uno a cuatro átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono o tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxi(1-3C) tal como se define en el presente documento.

"(Alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxi(1-3C) tal como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoximetoxi, metoxietoxi y similares.

"(Alcoxi 1-3C)aminocarbonilo" significa un grupo (alquilo 1-3C)-O-NH-C(=O)-.

"Alcoxicarbonilo(1-6C)" y "alcoxicarbonilo(1-4C)" significan a un grupo (1-6C)-O-C(=O)- y (1-4C)-O-C(=O)-, respectivamente.

"(Alcoxicarbonilo 1-4C)alquilo(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los carbonos está sustituido con un grupo alcoxi(1-4C)carbonilo tal como se define en el presente documento.

"(Alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-6C)" significa un grupo alquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los carbonos está sustituido con tres fluoros y otro carbono está sustituido con un grupo alcoxi(1-3C) tal como se define en el presente documento.

"(Alcoxicarbonilo 1-4C)(alcoxi1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo(1-4C), es decir, un grupo alquilo-O-C(=O)-.

"(Alcoxicarbonilo 1-4C)(alcoxi1-3C)alquilo(1-6C)" significa un grupo (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxicarbonilo(1-4C), es decir, un grupo alquilo-O-C(=O)-.

"(Alcoxi 1-3C)hidroxicarbonilalquilo" significa un grupo hidroxicarbonilalquilo tal como se define en el presente

documento, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alcoxi(1-3C).

"Amino" significa un grupo -NRR' donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo(1-3C), tal como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen H₂N-, CH₃NH-, (CH₃)₂N y similares.

5 "Aminoalquilo(1-6C)" significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo -NRR' donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo(1-3C), tal como se definen en el presente documento. Los ejemplos incluyen aminometilo,
10 metilaminoetilo, 2-etilamino-2-metiletilo y similares.

"Aminoalcoxi(2-6C)" significa un grupo alcoxi(2-6C) tal como se define en el presente documento, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo -NRR' donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo(1-3C), tal como se define en el presente documento.

15 "Aminocarbonilo" significa un radical RR'NCO donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C), tal como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen H₂NCO-, dimetilaminocarbonilo y similares.

20 "Aminocarbonilalquilo(1-6C)" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo aminocarbonilo, tal como se describe en el presente documento; por ejemplo, 2-aminocarboniletilo, 1-, 2- o 3-dimetilaminocarbonilpropilo y similares.

25 "Aminocarbonilalcoxi (1-6C)" significa un alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo aminocarbonilo tal como se define en el presente documento.

30 "Alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alquilamino, es decir, está sustituido con un grupo (1-3C)C(=O)NH-.

"(Alquil 1-4C)carboxi" significa un grupo R'-C(=O)O- donde R' es alquilo(1-4C).

35 "(Alquilsiloxi 1-4C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alquil(1-4C)siloxi, por ejemplo, un grupo (alquilo 1-4C)Si-O- tal como un grupo terc-butilsiloxi.

"Alquilsulfonamido(1-3C)" significa un radical alquilo(1-3C)SO₂NH- donde alquilo(1-3C) es tal como se define en el presente documento.

40 "(Alquilsulfonamido 1-3C)alquilo(1-6C)" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos que está sustituido con un grupo alquilsulfonamido (1-3C) tal como se define en el presente documento.

45 "Alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alquilsulfonamido(1-3C) tal como se define en el presente documento.

50 "Alquilsulfonilo(1-3C)" significa un radical -SO₂R donde R es alquilo(1-3C) como se definió anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo y similares.

"(Alquilsulfonilo 1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo alquilsulfonilo(1-3C).

"Hidroxicarbonilo" significa HOC(=O)-.

55 "(Alquil 1-4C)carboxialquilo (1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, donde uno de los carbonos está sustituido con un grupo (alquil 1-4C)carboxi tal como se define en el presente documento.

60 "Cianoalquilo(1-6C)" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos que está sustituido con un grupo ciano (CN).

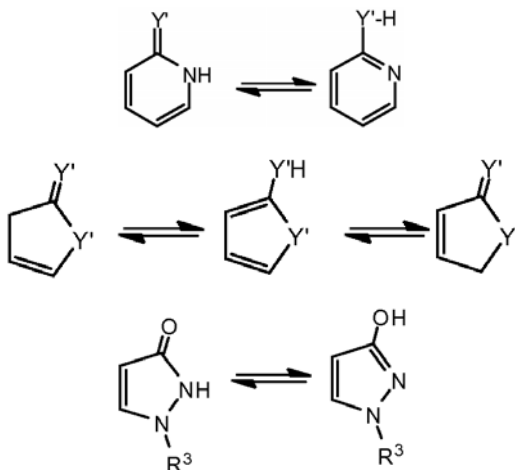
65 "Cicloalquilo(3-6C)" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- "Di(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)" significa un grupo alquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento, donde dos átomos de carbono están sustituidos por un grupo alcoxi(1-3C) tal como se define en el presente documento.
- 5 "Dihidroxialquilo(2-6C)" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos que está sustituido con dos grupos hidroxilo (OH), con la condición de que los dos grupos hidroxilo no estén en el mismo átomo de carbono.
- 10 "Dihidroxialcoxi(2-6C)" significa un grupo alcoxi(2-6C) tal como se define en el presente documento, en el que dos de los átomos de carbono están sustituidos por un grupo hidroxilo.
- "Halógeno" tal como se usa en el presente documento significa a F, Cl, Br o I.
- 15 "Heterociclo" se refiere a un sistema de anillos saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o más heteroátomos del anillo tal como se describe para el grupo heterocíclico específico, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con sustituyentes tal como se define para ese grupo heterocíclico particular.
- "Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos insaturado de 5-6 miembros que tiene uno o más heteroátomos del anillo tal como se describe para el grupo heteroarilo específico, donde el heteroarilo está sustituido con sustituyentes tal como se define para ese grupo heteroarilo particular.
- 20 "hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C)" significa alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hetCyc²C(=O), donde hetCyc² es tal como se define en el presente documento.
- 25 "Hidroxialquilo(1-6C)" e "hidroxialquilo(1-4C)" se refieren a un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono o tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo (OH).
- 30 "Hidroxialcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo.
- 35 "Hidroxil(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)" significa un grupo (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los carbonos está sustituido con un grupo hidroxilo.
- "Hidroxil(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C)" significa un grupo (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los carbonos está sustituido con un grupo hidroxilo.
- 40 "Hidroxidifluoroalquilo(1-6C)" significa un grupo difluoroalquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo.
- "Hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C)" significa un grupo trifluoroalcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo.
- 45 "Hidroxicarbonilalquilo" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos que están sustituidos por un grupo -COOH. Los ejemplos incluyen 2-hidroxicarboniletilo, 1-, 2- o 3-hidroxicarbonilpropilo y similares.
- 50 "Isoindolina-1,3-dionilalcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo isoindolina-1,3-dionilo.
- 55 "Monofluoroalquilo(1-6C)", "difluoroalquilo(1-6C)" y "trifluoroalquilo(1-6C)" se refieren a un grupo alquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento en el que uno a tres átomos de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan por un grupo fluoro.
- 60 "Tetrafluoroalquilo(2-6C)" y "pentafluoroalquilo(2-6C)" se refieren a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono en el que cuatro a cinco átomos de hidrógeno, respectivamente, se reemplazan por un grupo fluoro.
- 65 "(Trifluorometoxi)alquilo(1-6C)" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos están sustituidos por un grupo CF₃O-.
- "Trifluoro(alquil 1-3C)amido" significa un grupo (alquilo 1-3C)C(=O)NH- donde uno de los carbonos está sustituido con tres fluoros.

"Trifluoroalcoxi(1-6C)" significa un grupo alcoxi(1-6C) tal como se define en el presente documento, donde uno de los átomos de carbono está sustituido con tres fluoros.

5 "Sulfamidoalquilo(1-6C)" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos que está sustituido con un grupo sulfamido (H₂NSO₂NH-).

10 Se deberá observar que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como heteroarilo sustituido con heteroátomo o grupos heterocíclicos y similares, que se ilustran en los siguientes Los ejemplos generales y específicos:



15

20

donde Y' = O, S o NR, y aunque en el presente documento se nombra, describe, expone y/o reivindica una forma, todas las formas tautoméricas pretenden incluirse de forma inherente en dicho nombre, descripción, exposición y/o reivindicación.

25

En una realización de Fórmula I, R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de H y metilo. En una realización, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno. En una realización, R^a es metilo y R^b, R^c y R^d son hidrógeno. En una realización, R^a y R^b son metilo y R^c y R^d son hidrógeno. En una realización, R^a, R^b y R^c son hidrógeno y R^d es metilo. En una realización, R^a y R^b son hidrógeno y R^c y R^d son metilo.

En una realización, X es O.

30

En una realización, X es S.

En una realización, X es NH.

35

En una realización, R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), por ejemplo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo y 2-metoxipropilo. Los ejemplos particulares incluyen metoxietilo y 2-metoxipropilo con las siguientes estructuras:



40

En una realización, R¹ es (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), por ejemplo, trifluorometoxietilo, trifluorometoxipropilo y similares. Un ejemplo particular es trifluorometoxietilo.

En una realización, R¹ es (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), por ejemplo, metilsulfanietilo, etilsulfanietilo y similares. Un ejemplo particular es metilsulfanietilo.

45

En una realización, R¹ es monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C). Los ejemplos particulares incluyen 1,3-difluoroprop-2-ilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoropropilo con las siguientes estructuras:



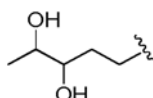
En una realización, R¹ es tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C). Un ejemplo particular es 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo.

En una realización, R¹ es cianoalquilo(1-6C). Un ejemplo particular es 2-cianoetilo.

5 En una realización, R¹ es aminocarbonilalquilo(1-6C). Un ejemplo particular es aminocarbonilmetilo. Otro ejemplo es metilaminocarbonilmetilo que tiene la fórmula MeNHC(=O)CH₂-.

10 En una realización, R¹ es hidroxialquilo(1-6C). Un ejemplo particular es 2-hidroxietilo. Otro ejemplo es 2-hidroxipropilo.

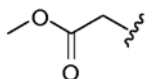
En una realización, R¹ es dihidroxialquilo(2-6C). Un ejemplo particular es la estructura:



15 En una realización, R¹ es alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen metilo, etilo y propilo.

20 En una realización, R¹ es (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C), es decir, un grupo alquilo(1-3C) que está sustituido con un grupo (alquilo 1-3C)amino, por ejemplo un grupo (alquilo 1-3C)NH- tal como metilamino. Un ejemplo particular es (2-metilamino)etilo.

En una realización, R¹ es (alcoxicarbonilo 1-4C)alquilo(1-6C). Un ejemplo particular es metoxicarbonilmetilo, con la estructura:

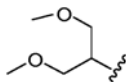


25 En una realización, R¹ es aminoalquilo(1-6C), tal como metilaminoalquilo(1-6C). Un ejemplo particular es 2-metilaminoetilo.

30 En una realización, R¹ es hidroxialcoxi(1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen hidroximetoxialquilo (1-6C). Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:



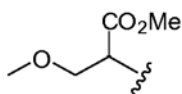
35 En una realización, R¹ es di(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen dimetoxialquilo (1-6C). Un ejemplo particular incluye 1,3-dimetoxiprop-2-ilo con la estructura:



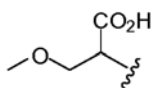
40 En una realización, R¹ es (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen metoxitrifluoroalquilo(1-6C). Un ejemplo particular es 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilo.

En una realización, R¹ es hidroxitrifluoroalquilo(1-6C). Un ejemplo particular incluye 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo.

45 En una realización, R¹ es (alcoxicarbonil 1-4C)(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen (metoxicarbonil)metoxialquilo(1-6C). Un ejemplo particular incluye la estructura:



50 En una realización, R¹ es hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen (metoxicarbonil)hidroxialquilo(1-6C). Un ejemplo particular incluye la estructura:

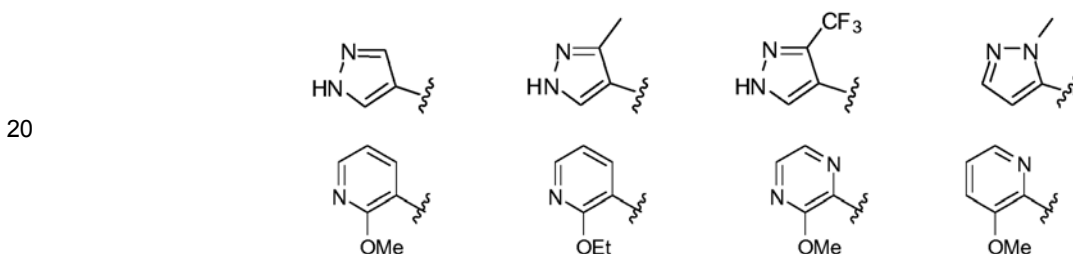


En una realización, R^1 es $\text{hetAr}^5(\text{CH}_2)_{0-1}$.

- 5 En una realización, R^1 es hetAr^5 , donde hetAr^5 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF_3 . Los ejemplos incluyen anillos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo y pirazinilo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF_3 .

- 10 En una realización, R^1 es hetAr^5 , donde hetAr^5 es pirazolilo, piridilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF_3 . En una realización, hetAr^5 está sustituido con uno de dichos sustituyentes. En una realización, R^1 es pirazolilo, piridilo o pirazinilo opcionalmente sustituido con metilo, trifluorometilo, metoxi o etoxi.

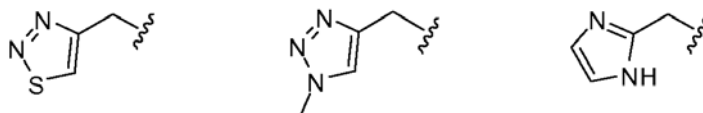
Un ejemplo particular de R^1 cuando lo representa hetAr^5 incluye las siguientes estructuras:



- 25 En una realización, R^1 es $\text{hetAr}^5(\text{CH}_2)_-$, donde hetAr^5 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente de N, O o S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF_3 . Los ejemplos incluyen anillos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo y pirazinilo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF_3 .

- 30 En una realización, R^1 es $\text{hetAr}^5(\text{CH}_2)_-$, donde hetAr^5 es imidazolilo, tiadiazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF_3 . En una realización, hetAr^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de metilo, metoxi, etoxi y trifluorometilo. En una realización, hetAr^5 está opcionalmente sustituido con uno de dichos sustituyentes.

- 35 Un ejemplo particular de R^1 cuando lo representa $\text{hetAr}^5(\text{CH}_2)$ incluye las estructuras:



- 40 En una realización, R^1 es $\text{Ar}^5(\text{CH}_2)_{0-1}$.

- 45 En una realización, R^1 es Ar^5 donde Ar^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), $\text{CF}_3\text{O}-$, alcocarbonilo(1-4C) y aminocarbonilo. En una realización, Ar^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometoxi y $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$.

Los ejemplos de R^1 cuando lo representa Ar^5 incluyen fenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-(metoxicarbonil)fenilo, 4-fluorofenilo y 2,6-difluorofenilo.

- 50 En una realización, R^1 se selecciona de (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) y trifluoroalquilo(1-6C).

En una realización, R^2 es H.

En una realización R^2 es F.

En una realización, R² es OH.

En una realización, el grupo Y de Fórmula I, que une el anillo pirrolidinilo y el grupo B, es un enlace.

- 5 En una realización, el grupo Y de Fórmula I, que une el anillo pirrolidinilo y el grupo B, es -O-.

En una realización, el grupo Y de Fórmula I, que une el anillo pirrolidinilo y el grupo B, es -OCH₂-, donde el oxígeno del grupo Y está acoplado al anillo pirrolidinilo.

- 10 En una realización, B se representa por el Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹ y Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN. Los ejemplos incluyen fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, trifluorometilfenilo, metoxifenilo, cianofenilo, clorofluorofenilo, cianofluorofenilo y clorcianofenilo.

- 15 Los ejemplos particulares del Anillo B cuando lo representa Ar¹ incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 4-cianofenilo y 3-ciano-4-fluorofenilo.

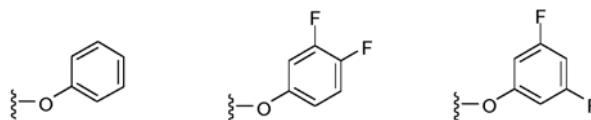
- 20 En una realización, B se representa por el Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹, donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) y alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, trifluorometilfenilo y metoxifenilo. Los ejemplos particulares del Anillo B cuando lo representa Ar¹ incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo y 3-metoxifenilo.

En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹, donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 30 En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹ tal como se define para la Fórmula I e Y es un enlace.

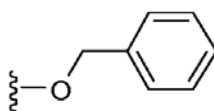
En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹ tal como se define para la Fórmula I e Y es -O-. Los ejemplos particulares incluyen grupos -Y-B- que tienen la estructura:

35



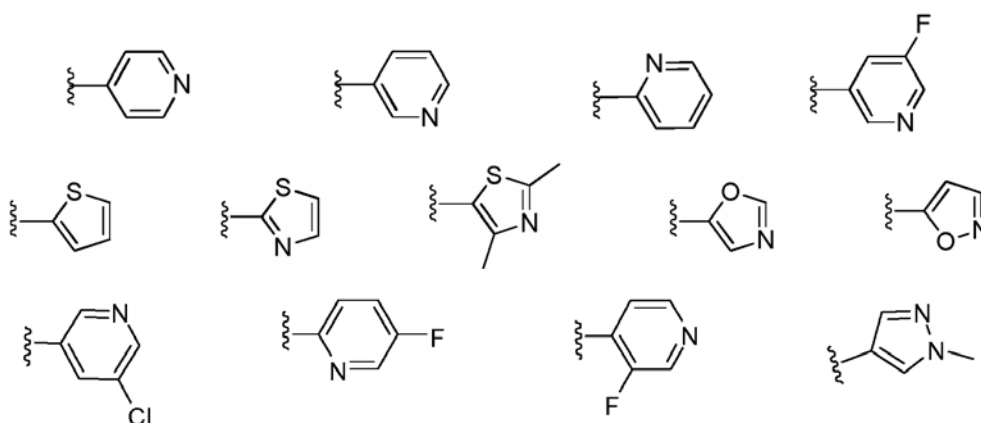
En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹ tal como se define para la Fórmula I e Y es -OCH₂-. Un ejemplo particular incluye un grupo -Y-B que tiene la estructura:

40



- 45 En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es hetAr¹, y hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C). En una realización, el Anillo B es hetAr¹, donde hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C). Los ejemplos del Anillo B incluyen anillos piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo (1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C). En una realización, el anillo B es un anillo piridilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo opcionalmente que está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo (1-6C).

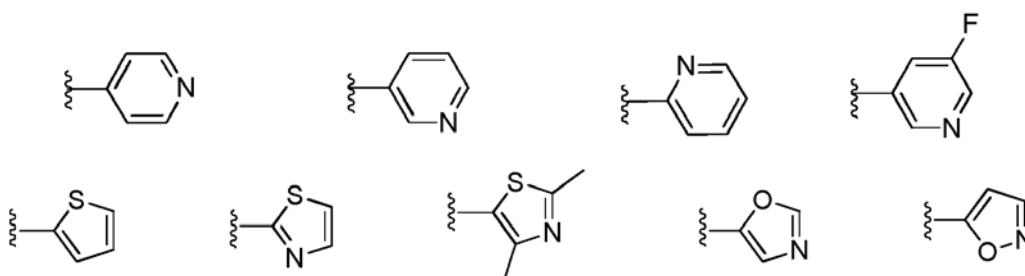
- 55 Los ejemplos del Anillo B cuando lo representa hetAr¹ incluyen pirid-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-2-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, tien-2-ilo, 5-cloropirid-3-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo que tienen las estructuras:



5

En determinadas realizaciones, Los ejemplos del Anillo B cuando lo representa hetAr¹ incluyen pirid-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-2-ilo, 5-fluoropirid-3-ilo, tien-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, oxazol-5-ilo e isoxazol-5-ilo que tienen las estructuras:

10

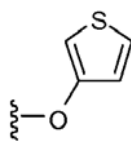


15 En una realización el anillo B es un anillo piridilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo (1-6C) y halógeno.

En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es hetAr¹ tal como se define para la Fórmula I e Y es un enlace.

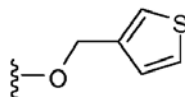
20

En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es hetAr¹ tal como se define para la Fórmula I e Y es -O-. Un ejemplo particular de un grupo -Y-B es la estructura:



25

En una realización, B está representado por el Anillo B, donde el Anillo B es hetAr¹ tal como se define para la Fórmula I e Y es -OCH₂-. Un ejemplo particular de un grupo -Y-B es la estructura:



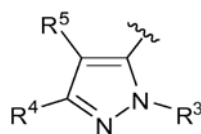
30

En una realización, B es (alquilo 1-6C). Los ejemplos incluyen metilo y etilo, isopropilo.

En una realización, B es alcoxi(1-6C). Un ejemplo es isopropoxi.

35 Ahora se hará referencia al Anillo C.

En una realización, el Anillo C es fórmula **C-1**:



C-1

donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para la Fórmula I.

- 5 En una realización, R^3 es H.
- En una realización, R^3 es alquilo(1-6C). Los ejemplos de R^3 incluyen metilo o etilo.
- 10 En una realización, R^3 es hidroxialquilo(1-6C). Un ejemplo de R^3 es 2-hidroxietilo.
- En una realización, R^3 es Ar^2 donde Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo. Los ejemplos incluyen fenilo, fluorofenilo, metilfenilo e hidroximetilfenilo.
- 15 Los ejemplos de R^3 cuando lo representa Ar^2 incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-(hidroximetil)fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo y 3-cloro-2-fluorofenilo. Los ejemplos particulares de R^3 cuando lo representa Ar^2 incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo y 3-(hidroximetil)fenilo.
- 20 En una realización, R^3 es $hetCyc^1$, donde $hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O. En una realización, R^3 es un anillo pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo. Un ejemplo de R^3 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.
- 25 En una realización, R^3 es cicloalquilo(3-7C). En una realización R^3 es ciclohexilo.
- En una realización, R^3 es $hetAr^2$, donde $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es un tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^3 es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C) o halógeno. Los ejemplos de R^3 cuando lo representa $hetAr^2$ incluyen 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, piridazinilo y 3-cloropirid-5-ilo.
- 30 En una realización, R^3 es $hetAr^2$, donde $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, R^3 es un tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, R^3 es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). Los ejemplos de R^3 incluyen 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo y piridazinilo.
- 40 En una realización, R^3 se selecciona de H, Ar^2 , $hetAr^2$ y alquilo(1-6C).
- En una realización, R^3 se selecciona de H, Ar^2 y alquilo(1-6C).
- En una realización, R^3 se selecciona de Ar^2 y alquilo(1-6C).
- 50 En una realización, R^3 se selecciona de Ar^2 , $hetAr^2$ y alquilo(1-6C).
- En una realización, R^4 es H.
- 55 En una realización, R^4 es OH.
- En una realización, R^4 es alquilo(1-6C). Los ejemplos de R^4 incluyen metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo.
- 60 En una realización, R^4 es monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C). Los ejemplos de R^4 incluyen fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo y 2,2-

difluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

En una realización, R⁴ es trifluoro alquilo(1-6C). Un ejemplo de R⁴ incluye CF₃.

En una realización, R⁴ es cianoalquilo(1-6C). Un ejemplo de R⁴ incluye cianometilo y 2-cianopropan-2-ilo.

En una realización, R⁴ es hidroxialquilo(1-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo y 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo.

En una realización, R⁴ es dihidroxialquilo(2-6C). Un ejemplo de R⁴ incluye 2,3-dihidroxipropilo.

En una realización, R⁴ es (alcoxi 1-3C) alquilo(1-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen metoximetilo, 2-metoxietilo y 3-metoxipropilo.

En una realización, R⁴ es aminoalquilo(1-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen aminometilo, 2-aminoetilo y 3-aminopropilo.

En una realización, R⁴ es aminocarbonilalquilo(1-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen aminocarbonilmetilo y 2-(aminocarbonil)etilo.

En una realización, R⁴ es alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen CH₃SO₂NHCH₂- y CH₃SO₂NHCH₂CH₂-.

En una realización, R⁴ es hidroxicarbonilalquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen HOC(=O)CH₂- y HOC(=O)CH₂CH₂-.

En una realización, R⁴ es hetAr³alquilo (1-6C) donde hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, hetAr³ es un anillo de tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). Los ejemplos de R⁴ cuando lo representa hetAr³alquilo(1-6C) incluyen (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo y (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

En una realización, R⁴ es Ar³alquilo(1-6C), donde fenilo está opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C) o hidroxialquilo(1-4C). En una realización, Ar³ es fenilo o 4-metoxifenilo. Los ejemplos de R⁴ cuando lo representa Ar³alquilo(1-6C) incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

En una realización, R⁴ es alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen metoxi y etoxi.

En una realización, R⁴ es monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C) o pentafluoroalcoxi(2-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen fluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2-difluoroetoxi. En una realización, R⁴ es 2-fluoroetoxi. En una realización, R⁴ es cianoalcoxi(1-6C). Un ejemplo de R⁴ incluye cianoetoxi y 2-cianoetoxi.

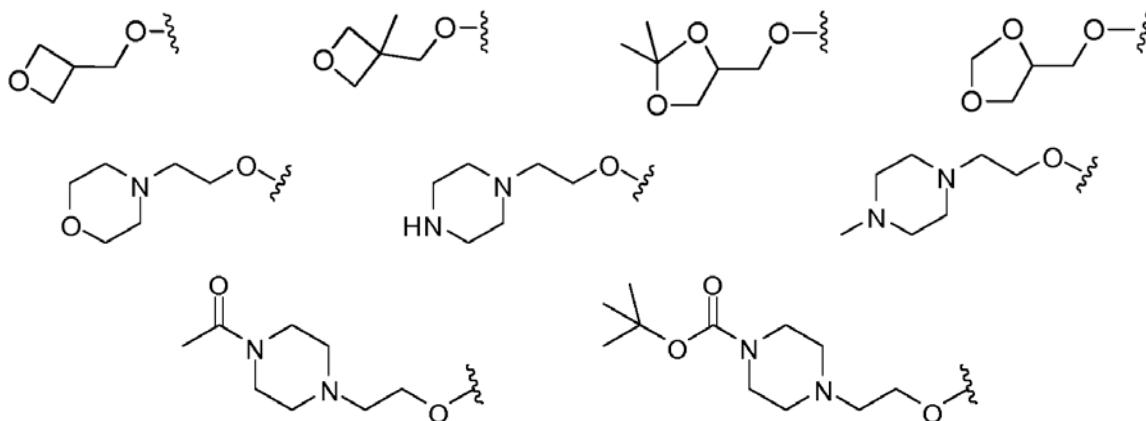
En una realización, R⁴ es hidroxialcoxi(1-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen 2-hidroxi-2-metilpropoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-2-metilpropoxi y 2-hidroxibutoxi.

En una realización, R⁴ es dihidroxialcoxi(2-6C). Los ejemplos de R⁴ incluyen 2,3-dihidroxipropoxi y 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi.

En una realización, R⁴ es aminoalcoxi(2-6C). Un ejemplo es H₂NCH₂CH₂O-.

En una realización, R⁴ es aminocarbonilalcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen H₂NC(=O)CH₂O- y H₂NC(=O)CH₂CH₂O-.

En una realización, R⁴ es hetCyc²alcoxi(1-6C)- donde hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, donde hetCyc² está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de hetCyc² incluyen anillos de oxetainilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y 1,3-dioxolano opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de R⁴ cuando lo representa hetCyc²alcoxi(1-6C) incluyen grupos oxetan-2-ilmetoxi, 2-(oxetan-2-il)propoxi, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, (1,3-dioxolan-4-il)metoxi, 2-morfolinoetoxi, piperazinoetoxi y piperidinoetoxi opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:

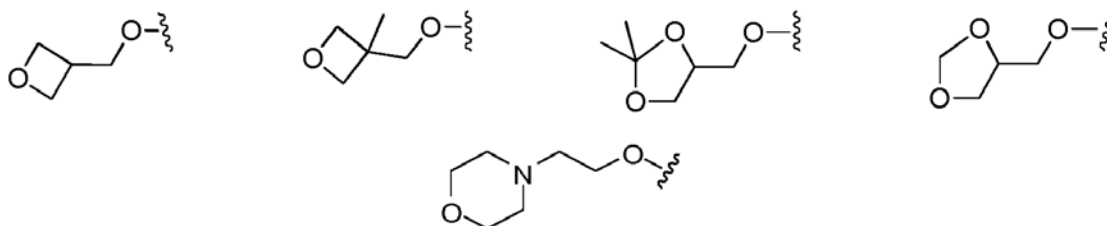


5

En una realización, R^4 es $\text{hetCyc}^2\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ - donde hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo que se seleccionan independientemente de N y O, donde hetCyc^2 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C). Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen anillos de oxetainilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y 1,3-dioxolano opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C). Los ejemplos de R^4 cuando lo representa $\text{hetCyc}^2\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ incluyen anillos oxetan-2-ilmetoxi, 2-(oxetan-2-il)propoxi, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, (1,3-dioxolan-4-il)metoxi y 2-morfolinoetoxi, piperaziniletioxi opcionalmente sustituidos por alquilo(1-6C), tales como:

10

15



En una realización, R^4 cuando lo representa $\text{hetCyc}^2\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ se selecciona de oxetan-2-ilmetoxi, 2-(oxetan-2-il)propoxi, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, (1,3-dioxolan-4-il)metoxi y 2-morfolinoetoxi.

En una realización, R^4 es $\text{hetAr}^3\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ donde hetAr^3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, hetAr^3 es un anillo de tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C). En una realización, hetAr^3 es un anillo de triazolilo o oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo(1-6C) tal como un grupo metilo. Los ejemplos de R^4 cuando lo representa $\text{hetAr}^3\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ incluyen (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi y (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi, que se pueden representar con las siguientes estructuras:

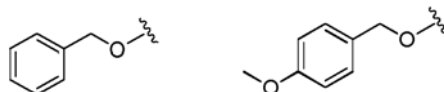
25

30



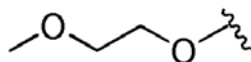
En una realización, R^4 es $\text{Ar}^3\text{alcoxi}(1-6\text{C})$, donde Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C). Los ejemplos incluyen fenilmetoxi y (4-metoxifenilo)metoxi que tienen las siguientes estructuras:

35

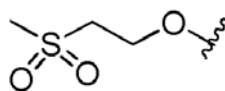


En una realización, R^4 es (alcoxi 1-4C) alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen (2-metoxi)etoxi que tienen la siguiente estructura:

40



En una realización, R^4 es (alquilsulfonil 1-3C) alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen (2-metilsulfonil)etoxi que tienen la siguiente estructura:



En una realización, R⁴ es cicloalquilo(3-6C) opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-hidroxiciclobutilo. En una realización, R⁴ es ciclopropilo o 2-hidroxiciclobutilo. En una realización, R⁴ es ciclopropilo.

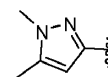
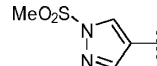
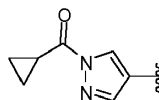
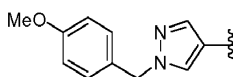
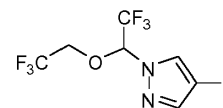
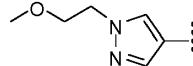
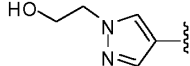
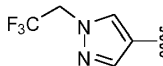
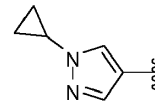
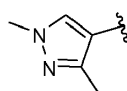
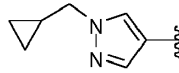
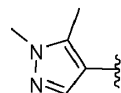
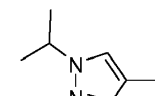
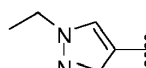
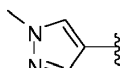
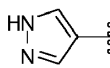
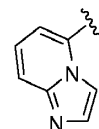
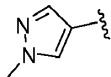
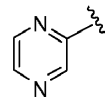
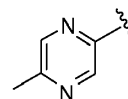
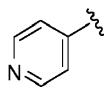
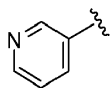
En una realización, R⁴ es cicloalquilo(3-6C). Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-hidroxiciclobutilo. En una realización, R⁴ es ciclopropilo.

En una realización, R⁴ es hetAr⁴ donde hetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo; o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tienen 1-3 átomos de nitrógeno del anillo.

Los ejemplos de anillos de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo e imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituidos por 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo.

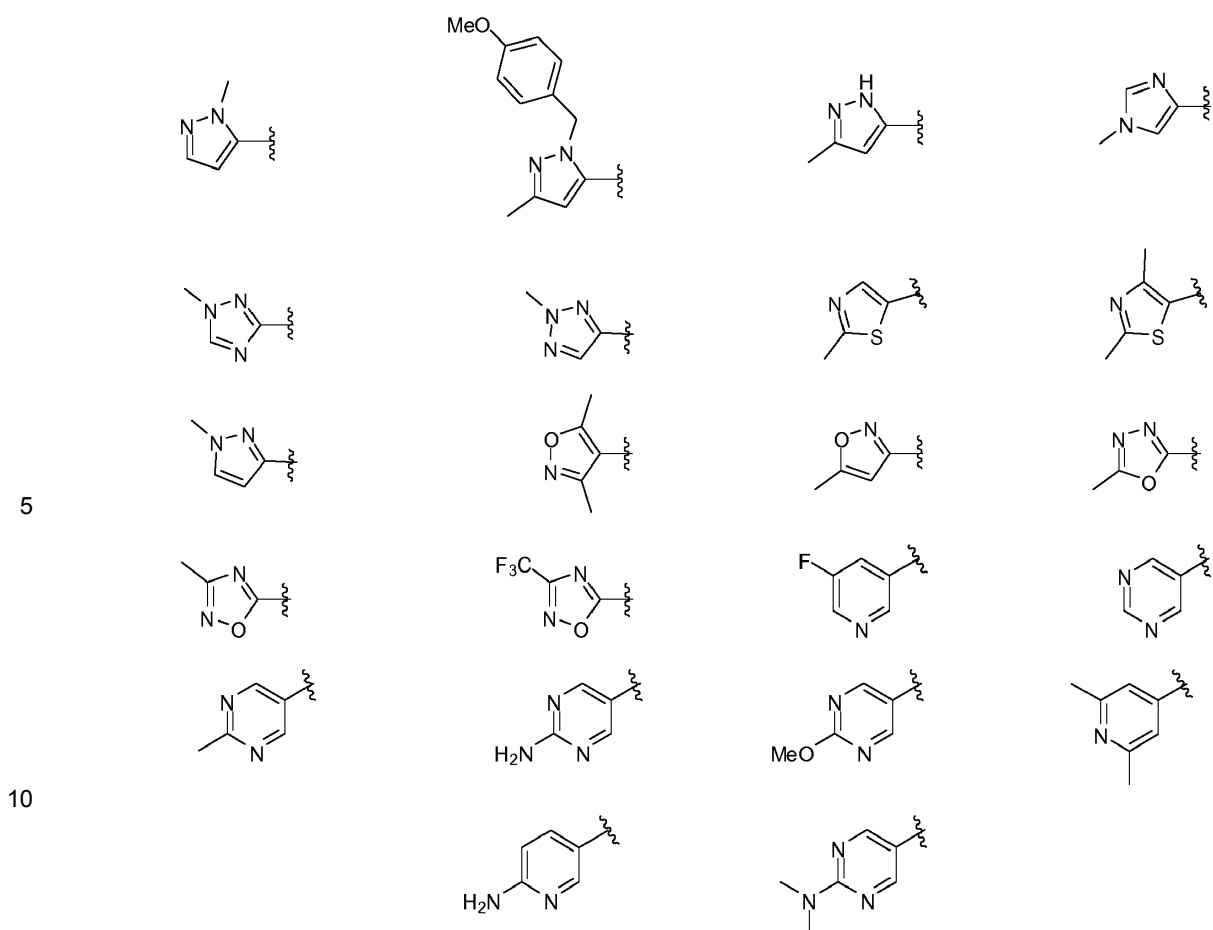
En una realización, R⁴ es hetAr⁴, donde hetAr⁴ es un anillo de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tionilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, H₂N-, (CH₃)₂N-, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilcarbonilo, metilsulfonilo y 4-metoxibencilo.

En una realización, Los ejemplos de R⁴ cuando lo representa hetAr⁴ incluyen las estructuras:



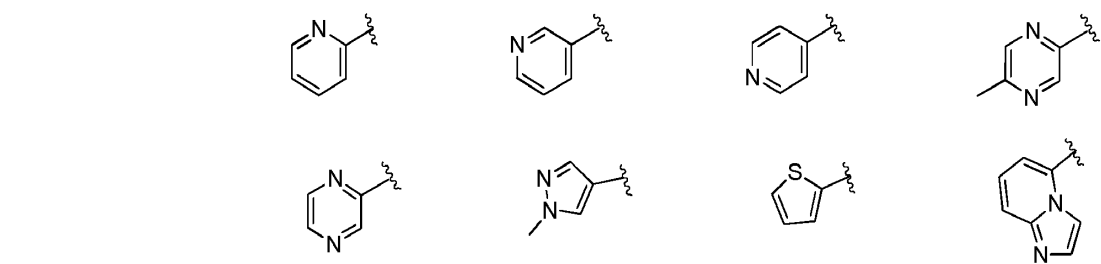
35

40



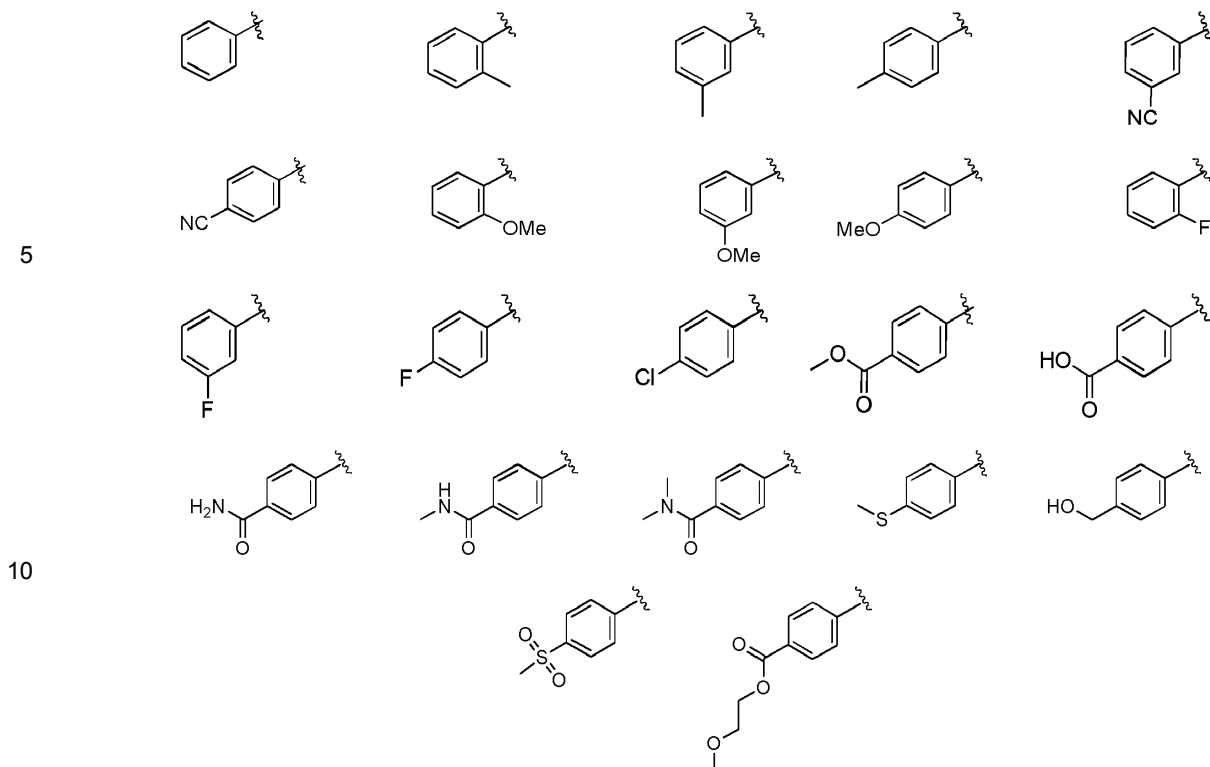
15 En una realización, R^4 es $hetAr^4$, donde $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), o un heteroarilo bicyclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno del anillo. En una realización, $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y S, y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), o un heteroarilo bicyclico de 9 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. Los ejemplos incluyen anillos de piridilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo e imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C).

25 En una realización, Los ejemplos de R^4 cuando lo representa $hetAr^4$ incluyen piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridina-4-ilo, 5-metilpiridazin-2-ilo, piridazin-2-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, tien-2-ilo e imidazo[1,2-a]piridina-5-ilo que tienen las estructuras:



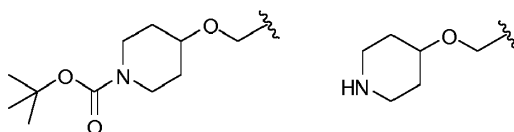
35 En una realización, R^4 es Ar^4 , donde Ar^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF_3 , CF_3O- , alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-. Los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de metilo, F, Cl, CN, metoxi, $CH_3OC(=O)-$, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metiltio, hidroximetilo, CH_3SO_2- , HOC(=O)- y $CH_3OCH_2CH_2OC(=O)-$. En determinadas realizaciones, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares

incluyen las estructuras:



15 En una realización, R^4 es $\text{hetCyc}^2(\text{O})\text{CH}_2-$, donde hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, donde hetCyc^2 está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de hetCyc^2 incluyen anillos de oxetainilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de R^4 cuando lo representa hetCyc^2 alcoxi(1-6C) incluyen grupos piperaziniletioxi y piperidiniletioxi opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:

20



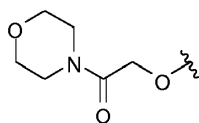
25 En una realización, R^4 es (alcoxicarbonilo 1-4C) alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen metoxycarbonilalcoxi(1-6C) y etilcarbonilalcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es etoxycarbonilmetoxi.

En una realización, R^4 es hidroxycarbonilalcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es hidroxycarbonilmetoxi.

30 En una realización, R^4 es aminocarbonilalcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{alcoxi}(1-6\text{C})$, (alquilo 1-6C) $\text{NHC}(=\text{O})\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ y di(alquilo 1-6C) $\text{NC}(=\text{O})\text{alcoxi}(1-6\text{C})$. Un ejemplo particular es $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$.

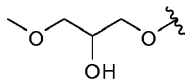
35 En una realización, R^4 es $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ donde hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de hetCyc^2 incluyen anillos de oxetainilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, hetCyc^2 es morfolinilo. Un ejemplo particular de R^4 cuando lo representa $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{alcoxi}(1-6\text{C})$ es la estructura:

40



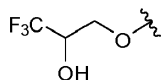
En una realización, R^4 es hidroxí(alcoxi 1-3C) alcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es 2-hidroxi-3-metoxipropoxi que tiene la estructura:

5



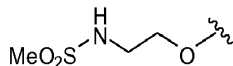
En una realización, R^4 es hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es 3,3,3-difluoro-2-hidroxipropoxi que tiene la estructura:

10



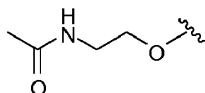
En una realización, R^4 es alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen metanosulfonamidoalcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es 2-metanosulfonamidoetoxi que tiene la estructura:

15



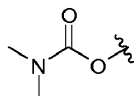
En una realización, R^4 es alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C). Un ejemplo particular es 2-(metilamido)etoxi que tiene la estructura:

20



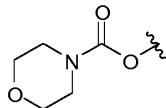
En una realización, R^4 es di(alquil 1-3C)aminocarboxi. Un ejemplo particular es dimetilaminocarboxi que tiene la estructura:

25



En una realización, R^4 es $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ donde hetCyc^2 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). Los ejemplos de hetCyc^2 incluyen anillos de oxetainilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituidos por 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)carbonilo y acilo(1-6C). En una realización, hetCyc^2 es morfolinilo. Un ejemplo particular de R^4 cuando lo representa $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ es la siguiente estructura:

35



En una realización, R^4 es hidroxidifluoroalquilo(1-6C). Un ejemplo incluye 2,2-difluoro-2-hidroxietilo.

40 En una realización, R^4 es (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen metilcarboxialquilo(1-6C). Un ejemplo particular es 2-(metilcarboxi)etilo.

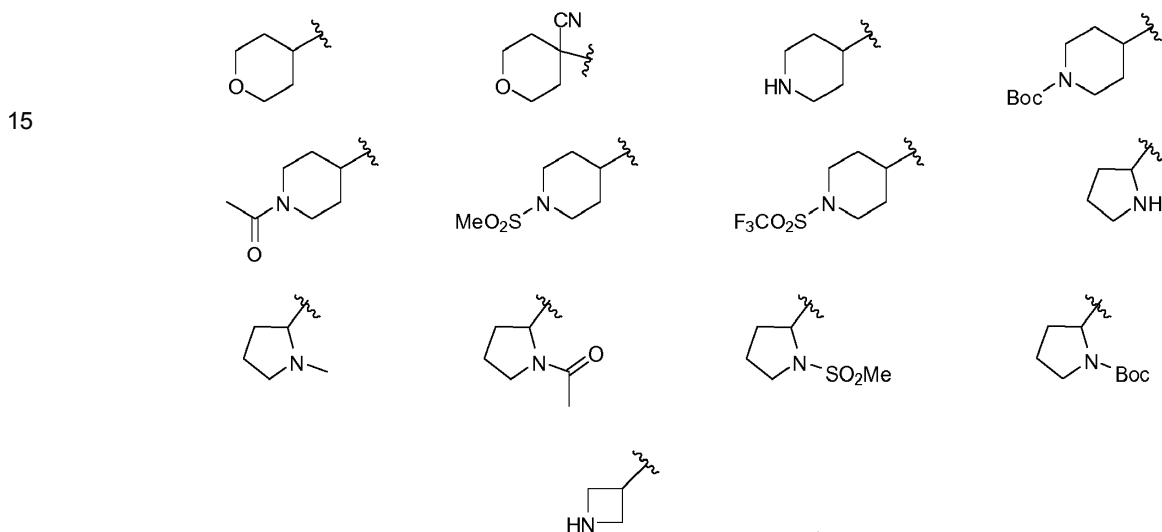
En una realización, R^4 es alcoxicarbonilo(1-6C). Los ejemplos incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

45 En una realización, R^4 es hidroxicarbonilo.

En una realización, R^4 es aminocarboxilo, es decir, un radical $\text{RR}'\text{NCO}$ donde R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo(1-6C) tal como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen aminocarboxilo, metilaminocarboxilo, dimetilaminocarboxilo, etilcarboxilo e isopropilaminocarboxilo.

En una realización, R^4 es (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo. Un ejemplo incluye metoxiaminocarbonilo.

En una realización, R^4 es hetCyc³, donde es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, CF₃, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C)-, alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo. En una realización, hetCyc³ es tetrahidropirani-
 5 piperidinilo, pirrolidinilo o azetidino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, CF₃, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C)-, alquilsulfonilo(1-6C), trifluorometilsulfonilo y (alcoxi 1-4C)carbonilo. En una realización, hetCyc³ está opcionalmente
 10 sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una realización, hetCyc³ es tetrahidropirani- piperidinilo, pirrolidinilo o azetidino opcionalmente sustituido con CN, Me, CH₃C(=O)-, MeSO₂-, CF₃SO₂- o (CH₃)₃COC(=O)-. Los ejemplos particulares de R^4 cuando lo representa hetCyc³ incluyen las siguientes estructuras:

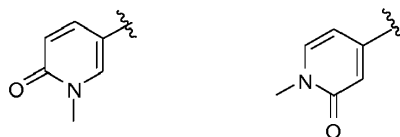


En una realización, R^4 es halógeno. En una realización, R^4 es Br.

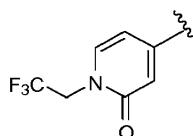
En una realización, R^4 es CN.

25 En una realización, R^4 es trifluorometilsulfonilo.

En una realización, R^4 es N-(alquil 1-3C)piridinonilo. Los ejemplos incluyen grupos piridin-2(1H)-on-4-ilo sustituido con N-(alquilo 1-3C) y piridin-2(1H)-on-5-ilo sustituido con N-(alquilo 1-3C). Los ejemplos particulares incluyen las
 30 estructuras:

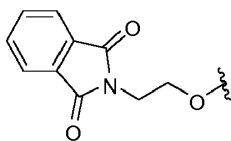


En una realización, R^4 es N-(trifluoroalquil 1-3C)piridinonilo. Los ejemplos incluyen grupos piridin-2(1H)-on-4-ilo sustituido con N-(trifluoroalquilo 1-3C) y piridin-2(1H)-on-5-ilo sustituido con N-(trifluoroalquilo 1-3C). Un ejemplo
 35 particular incluye la estructura:



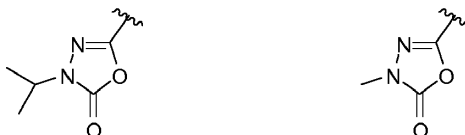
En una realización, R^4 es (alquilsiloxi 1-4C) alcoxi(1-6C). Los ejemplos incluyen terc-butilsiloxialcoxi(1-6C). Un
 40 ejemplo particular es 2-(terc-butilsiloxi)propoxi.

En una realización, R^4 es isoindolina-1,3-dionilalcoxi(1-6C). Un ejemplo particular incluye la estructura:



En una realización, R⁴ es N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo. Los ejemplos particulares incluyen las siguientes estructuras:

5



En una realización, R⁴ se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, Ar⁴, (alcoxicarbonil 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C), alcoxicarbonilo(1-6C), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonilo, N-(alquil 1-3C)piridinonilo, N-(trifluoroalquil 1-3C)piridinonilo, (alquilsiloxi 1-4C)alcoxi(1-6C), isoindolina-1,3-dionilalcoxi(1-6C) y N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo.

20 En una realización, R⁴ se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ y Ar⁴.

25 En una realización, R⁴ se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ y Ar⁴.

30 En una realización, R⁴ se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ y Ar⁴.

35 En una realización, R⁴ se selecciona de alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C) y cicloalquilo(3-6C).

En una realización, R⁴ se selecciona de alcoxi(1-6C)alcoxi, cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C) y (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C).

40 En una realización, R⁴ se selecciona de hetAr⁴ y Ar⁴.

En una realización, R⁵ es H.

En una realización, R⁵ es alquilo(1-6C). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo.

45

En una realización, R⁵ es monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C). Los ejemplos incluyen fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 1,3-difluoroprop-2-ilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,2,2-tetrafluoropropano y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

50

En una realización, R⁵ es halógeno. En una realización, R⁵ es F. En una realización, R⁵ es Cl. En una realización, R⁵ es Br.

En una realización, R⁵ es CN.

55

En una realización, R⁵ es alcoxi(1-4C). Los ejemplos incluyen metoxi y etoxi.

En una realización, R⁵ es hidroxialquilo(1-4C). Los ejemplos incluyen hidroximetilo y 3-hidroxipropilo.

En una realización, R⁵ es (alquilo1-4C)OC(=O). Los ejemplos incluyen CH₃CH₂OC(=O)-.

En una realización, R⁵ es alquiltio(1-6C). Un ejemplo es metiltio (MeS-).

5 En una realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C). En una realización, R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de F, Cl, metilo, etilo, metoxi y etoxi. En una realización, R⁵ es fenilo.

10 En una realización, R⁵ es cicloalquilo(3-4C). En una realización, R⁵ es ciclopropilo. En una realización, R⁵ es ciclobutilo.

En una realización, R⁵ es amino. En una realización, R⁵ es NH₂.

15 En una realización, R⁵ es aminocarbonilo. En una realización, R⁵ es H₂NC(=O)-.

En una realización, R⁵ es trifluoro(alquil 1-3C)amido. En una realización, R⁵ es CF₃C(=O)NH-.

20 En una realización, R⁵ se selecciona de H, halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

En una realización, R⁵ se selecciona de H, halógeno o alquilo(1-6C).

25 En una realización, R⁵ se selecciona de H, metilo, Cl o Br.

En una realización de Fórmula I, R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxil-carbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, Ar⁴, (alcoxicarbonilo 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxi(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C), alcoxicarbonilo(1-6C), hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonilo, N-(alquil 1-3C)piridinonilo, N-(trifluoroalquil 1-3C)piridinonilo, (alquilsiloxi 1-4C)alcoxi(1-6C), isoindolin-1,3-dionilalcoxi(1-6C) o N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo; y R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C), fenilo[opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)], cicloalquilo(3-4C), amino, aminocarbonilo o trifluoro(alquil 1-3C)amido.

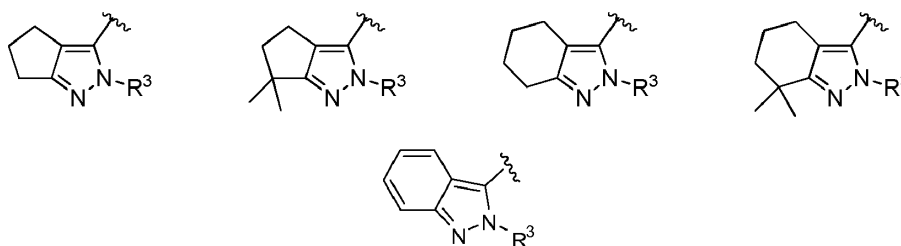
En una realización de Fórmula I, R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; y R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

60 En una realización de Fórmula I, R⁴ se selecciona de H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ y Ar⁴, y R⁵ se selecciona de H, halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquiltio(1-6C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

65 En una realización, R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado,

parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C); o R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se selecciona independientemente de (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO_2 .

En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C). Los ejemplos del Anillo C, cuando R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o insaturado de 5-6 miembros, incluyen las siguientes estructuras:



donde R^3 es como se define para la Fórmula I.

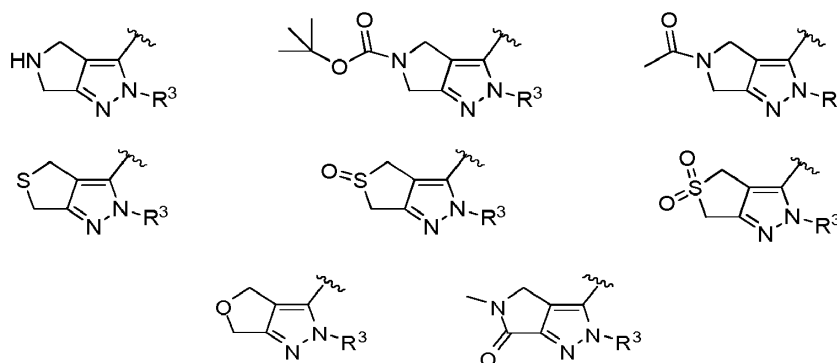
En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C); o R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho átomo de nitrógeno del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o acilo(1-6) y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO_2 .

En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C). Los ejemplos del Anillo C, cuando R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros, incluyen las siguientes estructuras:



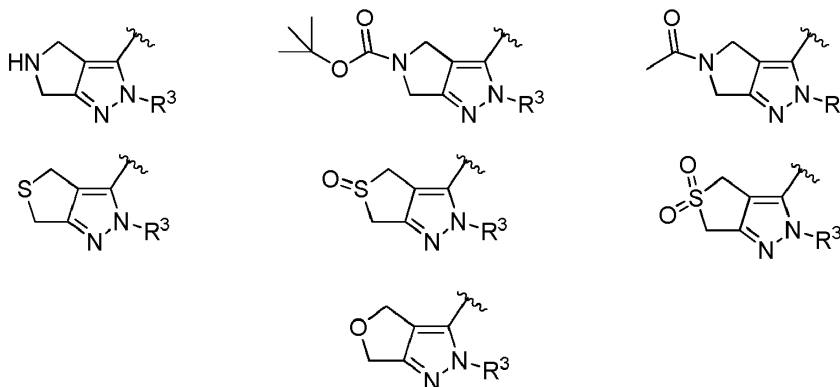
donde R^3 es como se define para la Fórmula I.

En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho átomo de N del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O-, (alquilo 1-6C)C(=O)-, alquilo(1-6C) u oxo, y dicho átomo del anillo S está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO_2 . Los ejemplos del Anillo C, cuando R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros, incluyen las estructuras:



donde R^3 es como se define para la Fórmula I.

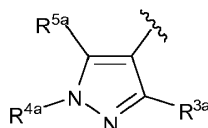
- En una realización, R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho átomo de N del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o (alquilo 1-6C)C(=O)- y dicho átomo del anillo S está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO_2 . Los ejemplos del Anillo C, cuando R^4 y R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros incluyen las estructuras:



10

donde R^3 es como se define para la Fórmula I.

- 15 En una realización, el Anillo C es fórmula **C-2**

**C-2**

donde R^{3a} , R^{4a} y R^{5a} son como se definen para la Fórmula I.

20

En una realización, R^{3a} es hidrógeno.

En una realización, R^{3a} es halógeno.

- 25 En una realización, R^{3a} es alquilo(1-6C). En una realización, R^{3a} es metilo.

En una realización, R^{3a} es trifluoroalquilo(1-6C). En una realización, R^{3a} es CF_3 .

En una realización, R^{3a} es cicloalquilo(3-6C). En una realización, R^{3a} es ciclopropilo.

30

En una realización, R^{3a} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo. Los ejemplos incluyen fenilo, fluorofenilo, metilfenilo e hidroximetilfenilo, por ejemplo incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-(hidroximetil)fenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo y 3-cloro-2-fluorofenilo. En una realización, R^{3a} es fenilo.

35

En una realización, R^{3a} es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^{3a} es un anillo de tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituidos por alquilo(1-6C) o halógeno. En una realización, R^{3a} es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^{3a} es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C) o halógeno.

45

En una realización, R^{4a} es hidrógeno.

En una realización, R^{4a} es alquilo(1-6C). En una realización, R^{4a} es metilo, etilo o isopropilo.

50

En una realización, R^{4a} es trifluoroalquilo(1-6C). En una realización, R^{4a} es 2,2,2-trifluoroetilo. En una realización, R^{4a} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan

independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-. Los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de metilo, F, Cl, CN, metoxi, CH₃OC(=O)-, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metiltio, hidroximetilo, CH₃SO₂-, HOC(=O)- y CH₃OCH₂CH₂OC(=O)-. En determinadas realizaciones, R^{4a} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una realización, R^{4a} es fenilo.

En una realización, R^{4a} es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo. Los ejemplos incluyen anillos de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tionilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo e imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituidos por 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonilo(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo. En una realización, R^{4a} es pirazinilo.

En una realización, R^{5a} es tal como se define en la Fórmula I.

En una realización, R^{5a} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C) y fenilo.

En una realización, R^{5a} es hidrógeno.

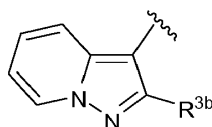
En una realización, R^{5a} es halógeno.

En una realización, R^{5a} es alquilo(1-6C). En una realización, R^{5a} es metilo.

En una realización, R^{5a} es fenilo.

En una realización, el Anillo C es fórmula C-2, donde R^{3a} es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C) o fenilo; R^{4a} es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), fenilo o pirazinilo; y R^{5a} es hidrógeno, alquilo(1-6C) o fenilo.

En una realización, el Anillo C es fórmula C-3



C-3

donde R^{3b} es como se define para la Fórmula I.

En una realización, R^{3b} es hidrógeno.

En una realización, R^{3b} es alquilo(1-6C). En una realización, R^{3b} es metilo.

En una realización, R^{3b} es trifluoroalquilo(1-6C). En una realización, R^{3b} es CF₃.

En una realización, R^{3b} es cicloalquilo(3-6C). En una realización, R^{3b} es ciclopropilo.

En una realización, R^{3b} es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo. En una realización, R^{3b} es fenilo.

En una realización, R^{3b} es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^{3b} es tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, o piridazinilo opcionalmente sustituidos por alquilo(1-6C) o halógeno. En una realización, R^{3b} es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno. En una realización, R^{3b} es pirazolilo, piridilo o piridazinilo opcionalmente sustituido alquilo(1-6C) o halógeno.

En una realización, el Anillo C es fórmula C-3 donde R^{3b} es hidrógeno o fenilo.

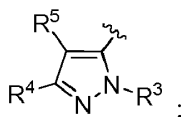
En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I que se denomina Fórmula I-a, donde:

5 X es O;

B es Ar¹;

10 Y es un enlace;

El Anillo C es



15 R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxycarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C),
 20 monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxycarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴;
 R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)- o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C); y R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², Ar¹, R³, hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

30 En una realización de la Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; y R¹, Ar¹, R³, hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); y Ar¹, R³, hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); y Ar¹, Ar², hetAr², hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); R⁴ es H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; y Ar¹, Ar², hetAr², hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); R⁴ es hetAr⁴ o Ar⁴; y Ar¹, Ar², hetAr², hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); R⁴ es H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; y R⁵ es H, halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C); y Ar¹, Ar², hetAr², hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula I-a, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); R⁴ es H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; R⁵ es H, halógeno o alquilo(1-6C); y Ar¹, Ar², hetAr², hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula **I-a**, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); R⁴ es hetAr⁴ o Ar⁴; R⁵ es H, halógeno o alquilo(1-6C); y Ar¹, Ar², hetAr², hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

5 En una realización de Fórmula **I-a**, R⁴ es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; y R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², R³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

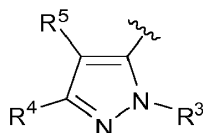
10 En una realización de Fórmula **I-a**, R⁴ es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; R³ es H, alquilo(1-6C) o Ar²; y R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², hetAr⁴, Ar⁴ y Ar² son tal como se definen para la Fórmula **I**.

15 En una realización de Fórmula **I-a**, R⁴ es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; R³ es H, alquilo(1-6C) o Ar²; R⁵ es H, alquilo(1-6C) o halógeno; y R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², hetAr⁴, Ar⁴ y Ar² son tal como se definen para la Fórmula **I**.

20 En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** que se denomina Fórmula **I-b**, en la que:

X es O;
B es hetAr¹;
Y es un enlace;

25 El Anillo **C** es fórmula **C-1**:



C-1 ;

30 R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxicarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonyl 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴, o Ar⁴;
35 R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C); y R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², hetAr¹, R³, hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

45 En una realización de la Fórmula **I-b**, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; y R¹, hetAr¹, R³, hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

En una realización de la Fórmula **I-b**, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); y hetAr¹, R³, hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

50 En una realización de la Fórmula **I-b**, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); y hetAr¹, Ar², hetAr², hetCyc², hetAr³, Ar³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

55 En una realización de Fórmula **I-b**, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno; R² es hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R³ es Ar², hetAr² o alquilo(1-6C); R⁴ es H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; y hetAr¹, Ar², hetAr², hetCyc², hetAr³, hetAr⁴ y Ar⁴ son tal como se definen para la Fórmula **I**.

5 En una realización de Fórmula **I-b**, R^a , R^b , R^c y R^d son hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R^3 es Ar^2 , $hetAr^2$ o alquilo(1-6C); R^4 es H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$ o Ar^4 ; y R^5 es H, halógeno, CN, alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C); y $hetAr^1$, Ar^2 , $hetAr^2$, $hetCyc^2$, $hetAr^3$, $hetAr^4$ y Ar^4 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

10 En una realización de Fórmula **I-b**, R^a , R^b , R^c y R^d son hidrógeno; R^2 es hidrógeno; R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) o trifluoroalquilo(1-6C); R^3 es Ar^2 , $hetAr^2$ o alquilo(1-6C); R^4 es H, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$ o Ar^4 ; R^5 es H, halógeno o alquilo(1-6C); y $hetAr^1$, Ar^2 , $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetAr^4$ y Ar^4 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

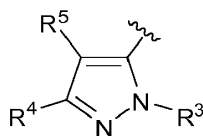
15 En una realización de Fórmula **I-b**, R^4 es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$ o Ar^4 ; y R^a , R^b , R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^3 , $hetAr^4$ y Ar^4 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

20 En una realización de Fórmula **I-b**, R^4 es alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), $hetAr^4$ o Ar^4 ; R^3 es H, alquilo(1-6C) o Ar^2 ; y R^a , R^b , R^c , R^d , R^1 , R^2 , $hetAr^4$, Ar^4 y Ar^2 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

25 En una realización de Fórmula **I-b**, R^4 es $hetAr^4$ o Ar^4 ; R^3 es H, alquilo(1-6C) o Ar^2 ; R^5 es H, alquilo(1-6C) o halógeno; y R^a , R^b , R^c , R^d , R^1 , R^2 , $hetAr^4$, Ar^4 y Ar^2 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula **I** que se denomina Fórmula **I-c**, en la que:

30 X es O;
B es Ar^1 ;
Y es un enlace;
El Anillo C es fórmula **C-1**:



C-1 ;

35 R^4 y R^5 juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o saturado [sic] de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo(1-6C), o R^4 y R^5 juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o saturado [sic] de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o acilo(1-6), y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂; donde R^a , R^b , R^c , R^d , R^1 , R^2 , Ar^1 y R^3 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

45 En una realización de Fórmula **I-c**, R^4 y R^5 juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo(1-6C), o R^4 y R^5 juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho átomo de nitrógeno del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o acilo(1-6), y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂; donde R^a , R^b , R^c , R^d , R^1 , R^2 , Ar^1 y R^3 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

55 En una realización de la Fórmula **I-c**, R^a , R^b , R^c , R^d y R^2 son hidrógeno; y R^1 , Ar^1 y R^3 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

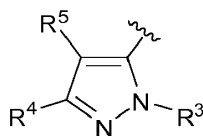
En una realización de la Fórmula **I-c**, R^a , R^b , R^c , R^d y R^2 son hidrógeno; R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C); y Ar^1 y R^3 son tal como se definen para la Fórmula **I**.

En una realización de la Fórmula I-c, R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C); R³ es H, alquilo(1-6C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo y Ar¹ es tal como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-c, R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C); R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo y Ar¹ es tal como se define para la Fórmula I.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I que se denomina Fórmula I-d, donde:

X es O;
B es hetAr¹;
Y es un enlace;
El Anillo C es fórmula C-1:



C-1 ;

R⁴ y R⁵ juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o saturado [sic] de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo(1-6C), o R⁴ y R⁵ juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o saturado [sic] de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o acilo(1-6), y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂; donde R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², Ar¹ y R³ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de Fórmula I-d, R⁴ y R⁵ juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de alquilo(1-6C), o R⁴ y R⁵ juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho átomo de nitrógeno del anillo está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O- o acilo(1-6), y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂; donde R^a, R^b, R^c, R^d, R¹, R², hetAr¹ y R³ son tal como se definen para la Fórmula I.

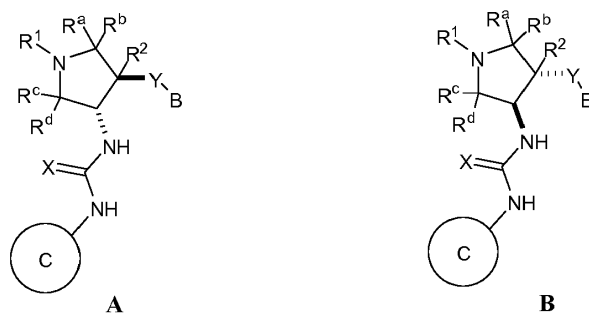
En una realización de la Fórmula I-d, R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno; y R¹, hetAr¹ y R³ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-d, R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C); y hetAr¹ y R³ son tal como se definen para la Fórmula I.

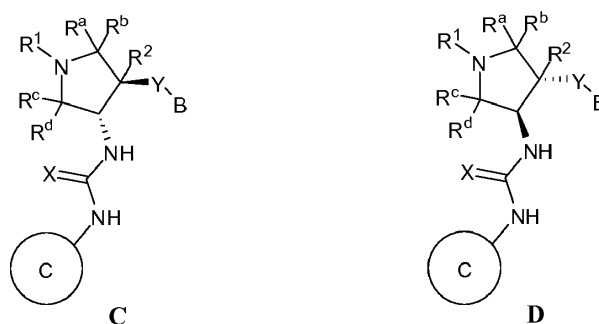
En una realización de la Fórmula I-d, R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C); R³ es H, alquilo(1-6C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo; y hetAr¹ es tal como se define para la Fórmula I.

En una realización de la Fórmula I-d, R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno; R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C) o (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C); R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo; y hetAr¹ es tal como se define para la Fórmula I.

Tal como se observa, el resto Y-B y el resto -NH-C(=X)-NH- de la Fórmula I están en configuración *trans* en el anillo de pirrolidina, cuya estereoquímica relativa se puede ilustrar ya sea por la fórmula A o B:



5 donde las barras gruesas rectas (—) y las barras punteadas rectas (.....) indican estereoquímica relativa. En una realización de las anteriores Fórmulas A y B, Y es un enlace y B es un Anillo B, en las que el Anillo B es Ar¹ o hetAr¹.
 En una realización de la Fórmula I, los restos Y-B y -NH-C(=X)-NH- son *trans* en la configuración absoluta que se puede ilustrar por medio de las fórmulas C y D:



10 donde las cuñas sólidas (—) y las cuñas punteadas (.....) indican estereoquímica absoluta. En una realización de las anteriores Fórmulas C y D, Y es un enlace y B es un Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹ o hetAr¹.

15 Se apreciará que determinados compuestos de acuerdo con la invención pueden tener uno o más centros de asimetría y pueden por lo tanto prepararse y aislarse como una mezcla de isómeros tales como mezcla racémica o en una forma enantioméricamente pura.

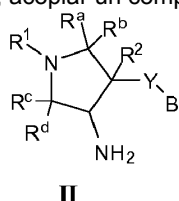
20 Se apreciará adicionalmente que los compuestos de Fórmula I o sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos y, por consiguiente, que cualquiera de esos solvatos está incluido dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares.

25 Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I. Los ejemplos particulares de sales incluyen sales de clorhidrato.

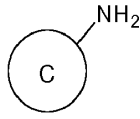
30 La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero tratado con la misma.

La presente invención también proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo tal como se define en el presente documento, que comprende:

35 (a) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II

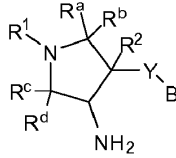


con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



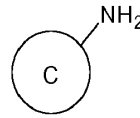
III

5 en presencia de carbonildiimidazol o trifosgeno y una base; o
(b) para un compuesto de Fórmula I donde X es S, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula II



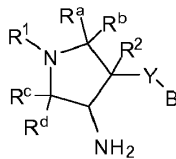
II

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



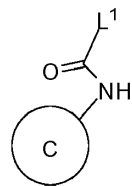
III

10 en presencia de di(1H-imidazol-2-il)metanotona y una base; o
(c) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula II



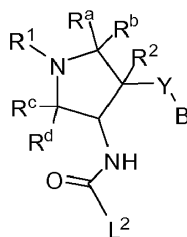
II

15 con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV



IV

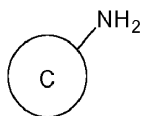
20 donde L¹ es un grupo saliente, en presencia de una base; o
(d) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula V



V

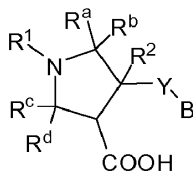
25

donde L^2 es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



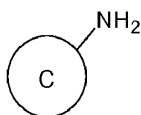
III

- 5 en presencia de una base; o
(e) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, activar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VI



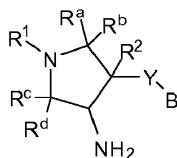
VI

- 10 con difenilfosforil azida seguido del acoplamiento del intermedio activado con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III



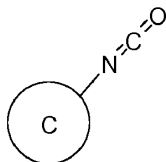
III

- 15 en presencia de una base; o
(f) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II



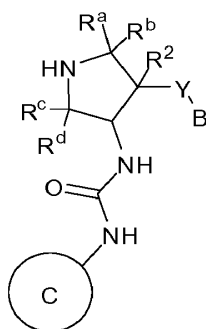
II

- 20 con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII



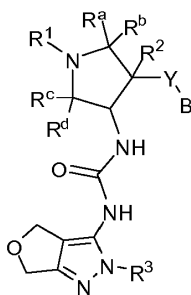
VII

- 25 en presencia de una base; o
(g) para un compuesto de Fórmula I donde R^1 es (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII



VIII

- 5 con un compuesto correspondiente que tiene (trifluorometoxi)alquilo(1-6C)-L³, (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C)-L³, monofluoroalquilo(1-6C)-L³, difluoroalquilo(1-6C)-L³, trifluoroalquilo(1-6C)-L³, tetrafluoroalquilo(2-6C)-L³ o pentafluoroalquilo(2-6C)-L³, donde L³ es un átomo saliente o un grupo saliente en presencia de una base; o (h) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, R⁴ es CH₃OCH₂- y R⁵ es OHCH₂-, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula general IX



IX

- 10 con un ácido inorgánico; y
opcionalmente retirar los grupos protectores y opcionalmente preparar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En los métodos anteriores, el término "correspondiente" se refiere a que las definiciones para el "compuesto correspondiente" son tal como se definen para la Fórmula I salvo que se establezca lo contrario.
- En una realización de los anteriores métodos, Y es un enlace y B es un Anillo B, donde el Anillo B es Ar¹ o hetAr¹ tal como se define para la Fórmula I.
- 20 Con respecto al método (a), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.
- 25 Con respecto al método (b), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, DMA y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.
- Con respecto al método (c), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMA, DMF y DCE. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.
- 30 Con respecto al método (d), el grupo saliente puede ser, por ejemplo, fenoxi o 4-nitrofenoxi. La base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen DCE, DMA y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.
- 35 Con respecto al método (e), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen tolueno y DMF. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de reflujo del disolvente.
- 40 Con respecto al método (f), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, DMF y THF. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas

entre alrededor de 0 °C y temperatura ambiente.

Un compuesto de Fórmula VII se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula III con carbonato de bis(triclorometilo) en presencia de una base, tal como una base amina.

5 Con respecto al método (g), la base puede ser una base amina, tal como trietilamina o diisopropilamina. Los disolventes adecuados incluyen DMF, DMA y THF. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas entre temperatura ambiente y 60 °C.

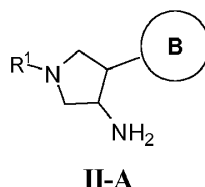
10 Con respecto al método (h), el ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico. Los disolventes adecuados incluyen DCM. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

Los grupos amina en los compuestos descritos en cualquiera de los métodos descritos anteriormente se pueden proteger con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991, Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcóxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), fenoxicarbonilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Asimismo, los grupos carboxilo se pueden proteger con cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991, Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo(1-6C), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos de alcohol se pueden proteger con cualquier grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^a ed. Nueva York; John Wiley & Sons, Inc., 1991, Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen éteres de bencilo, tritilo, sililo y similares.

25 También se considera que los compuestos de las fórmulas II, III, III, IV, V, VI, VII, VIII e IX son novedosos y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

En una realización de los procesos descritos anteriormente (a), (b), (c) y (f), donde B es Ar¹ y R^a, R^b, R^c, R^d y R² son hidrógeno, un enantiómeros simple del intermedio II, a saber enantiómero 1 de II-A se prepara mediante cristalización quiral antes del uso. Por consiguiente, en una realización, un proceso para preparar el enantiómero 1 de II-A comprende:

preparar II-A *trans* racémico

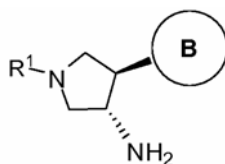


35 donde el Anillo B y el grupo NH₂ están en la configuración *trans*; el Anillo B es Ar¹ o hetAr¹; Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN; y hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C); comprendiendo dicho método:

40 tratar II-A *trans* racémico con ácido di-p-toluoil-D-tartárico para proporcionar la sal del ácido di-p-toluoil-D-tartárico de II-A *trans* racémico;

45 recristalizar la sal del ácido di-p-toluoil-D-tartárico de II-A *trans* para proporcionar la sal del ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de II-A *trans*; y

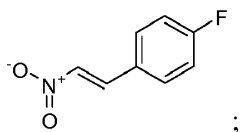
tratar la sal del ácido di-p-toluoil-D-tartárico del enantiómero 1 de II-A *trans* con una base inorgánica para proporcionar una base libre del enantiómero 1 de II-A *trans* que tiene la configuración absoluta como se ilustra:



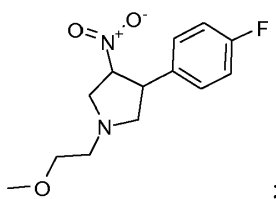
50 enantiómero 1 de II-A

En una realización de II-A *trans* racémico, R¹ es 2-metoxietoxi y el Anillo B es 4-fluorofenilo, y II-A *trans* racémico se prepara mediante el proceso que comprende:

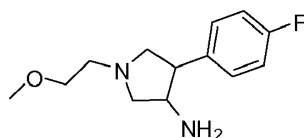
hacer reaccionar 4-fluorobenzaldehído con nitrometano en presencia de ácido acético y acetato de amonio para proporcionar (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno



5 hacer reaccionar (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno con 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina en presencia de una cantidad catalítica de un ácido (tal como TFA) para proporcionar trans-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina



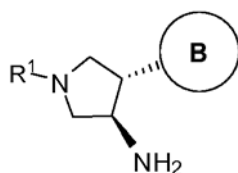
10 y tratar trans-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina con óxido de palatino (IV) o níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno para proporcionar trans-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina



en el que los grupos 4-fluorofenilo y amino están en la configuración trans.

20 En una realización, la base inorgánica es un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio.

Un proceso similar al anterior se puede usar utilizando ácido di-p-toluoi-L-tartárico para proporcionar el enantiómero 2 de II-A:



25 enantiómero 2 de II-A:

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como inhibidores de TrkA se puede demostrar por el ensayo descrito en el Ejemplo A.

30 Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor, incluidos dolor crónico y agudo. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor que incluyen dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fracturas óseas.

35 En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor agudo. Dolor agudo, tal como se define en International Association for the Study of Pain, resulta de enfermedad, inflamación o lesión a los tejidos. Este tipo de dolor por lo general surge de repente, por ejemplo, después de un traumatismo o cirugía y puede estar acompañado por ansiedad o estrés. La causa por lo general se puede diagnosticar y tratar y el dolor se limita a un período dado de tiempo y gravedad. En algunos casos, puede tornarse crónico.

40 En una realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar dolor crónico. Dolor crónico, tal como se define en International Association for the Study of Pain, se cree ampliamente que representa una enfermedad en sí misma. Se puede empeorar debido a factores ambientales y psicológicos. El dolor crónico persiste en un mayor período que el dolor agudo y es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos, en general 3 meses o más. Puede y por lo general causa problemas graves para los pacientes.

Los compuestos de Fórmula I son también útiles para tratar cáncer. Los ejemplos particulares incluyen neuroblastoma, cáncer de ovario, pancreático, colorrectal y de próstata.

Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar inflamación y determinadas enfermedades infecciosas.

5 Además, los compuestos de Fórmula I también se pueden usar para tratar cistitis intersticial (IC), síndrome de vejiga dolorosa (PBS), incontinencia urinaria, asma, anorexia, dermatitis atópica y psoriasis.

10 Los compuestos de Fórmula I también son útiles para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa. En una realización, los compuestos de Fórmula I también pueden usarse para tratar desmielinización y dismielinización promoviendo la mielinización, supervivencia neuronal y diferenciación de oligodendrocitos mediante el bloqueo de la interacción Sp35-TrkA. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple. En una
15 realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Parkinson. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio (parcial o total) de los síntomas asociados con un trastorno o afección, reducción del alcance de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), demora o ralentización en el avance de la enfermedad, mejora o mitigación del estado de enfermedad y recidiva (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia según se compara con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento.

25 En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son útiles para prevenir enfermedades y trastornos tal como se define en el presente documento. El término "prevenir", tal como se usa en el presente documento, significa la prevención de la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección, tal como se describe en el presente documento, o un síntoma del mismo.

30 Por consiguiente, el presente documento describe un método para tratar dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho dolor. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor
35 asociado a cáncer, cirugías y fractura ósea.

40 El presente documento también describe un método para tratar inflamación en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha inflamación.

45 El presente documento también describe un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad neurodegenerativa.

50 El presente documento también describe un método para tratar infección de *Trypanosoma cruzi* en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicha infección de *Trypanosoma cruzi*.

55 La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto que al administrarse a un mamífero que necesita dicho tratamiento es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular que se puede tratar con un compuesto de Fórmula I, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en el presente documento.

60 La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad, variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero puede no obstante determinarse de forma rutinaria por un experto en la materia.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento e incluye, pero no se limita a, cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo humanos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan por el mismo u otro mecanismo de acción. Los ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), analgésicos tales como AINE (por ejemplo, aspirina,

ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno) y opioides (tales como morfina) y agentes quimioterapéuticos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectal u oralmente), nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o de forma transdérmica o dérmica. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, endulzantes, agentes de volumen y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención. Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene alrededor de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención en combinación con alrededor de 90-30 mg de lactosa anhidra, alrededor de 5-40 mg de croscarmelosa de sodio, alrededor de 5-30 mg de polivinilpirrolidona ("PVP") K30 y alrededor de 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo primero se mezclan juntos y después se mezclan con una solución del PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimirse para formar un comprimido usando equipos convencionales. Una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo 5-400 mg de la invención en una solución amortiguadora adecuada, por ejemplo, un amortiguador de fosfato, agregando un tónico, por ejemplo, una sal tal como cloruro de sodio, en caso de desearse. La solución se filtra típicamente usando, por ejemplo, un filtro de 0,2 micrómetros, para retirar impurezas y contaminantes.

Otra formulación se puede preparar mezclando un compuesto descrito en el presente documento y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica y se describen detalladamente en, *por ejemplo*, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005, Las formulaciones también pueden incluir una o más soluciones amortiguadoras, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto que se describe en el presente documento o su composición farmacéutica) o para colaborar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero. En una realización, el dolor es dolor crónico. En una realización, el dolor es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fractura ósea.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de inflamación en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo, infección de *Trypanosoma cruzi* en un mamífero.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que se selecciona de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección de *Trypanosoma cruzi*. En una realización, la afección es dolor crónico. En una realización, la afección es dolor agudo. En una realización, el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado a cáncer, cirugías y fractura ósea. En una realización, la afección es cáncer. En una realización, la afección es inflamación. En una realización, la afección es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la afección es infección de *Trypanosoma cruzi*.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen las siguientes definiciones:

CDI	Carbonildiimidazol
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano

DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
DPPA	Difenilfosforilazida
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
MP-TsOH	El ácido p-toluensulfónico soportado con polímero (resina de poliestireno macroporoso que contiene ácido p-toluensulfónico (adquirido en Biotage)
MsCl	Cloruro de metansulfonilo

PS-DMAP	Aminopiridina dimetilo unido a poliestireno (adquirido en Biotage)
TFA	Ácido trifluoroacético

Ejemplos

5 Los siguientes Los ejemplos ilustran la invención. En Los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se compraron de distribuidores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. THF, DCM, tolueno, DMF y dioxano se compraron en Aldrich en botellas Sure/Seal™ y se utilizaron tal como se recibieron.

10 Las reacciones establecidas a continuación se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en disolventes anhidros y los frascos de reacción se equiparon típicamente con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. Los objetos de vidrio se secaron en un horno y/o se secaron a calor.

15 La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o columna de fase inversa C18 o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

Ensayo Biológico

20

Ejemplo A

Ensayo Omnia de TrkA

25 La selectividad enzimática de Trk se evaluó usando reactivos del ensayo de quinasa Omnia™ de Invitrogen Corp. Se incubaron la enzima (TrkA de Invitrogen Corp.) y el compuesto de prueba (varias concentraciones) durante 10 minutos a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanco de 384 pocillos (N.º de catálogo Nunc 267462). Después se agregaron a la placa Omnia Tyr Peptide n.º 4, así como ATP. Las concentraciones finales fueron como se muestra a continuación: 20 nM de enzima, 500 µM de ATP, 10 µM de sustrato péptido. El amortiguador de ensayo consistió en 25 mM MOPS pH 7,5, 0,005 % (v/v) Triton X-100 y 5 mM de MgCl₂. La producción de péptido fosforilado se monitoreó continuamente durante 70 minutos usando un lector de microplacas Molecular Devices FlexStation II³⁸⁴ (excitación = 360 nm; emisión = 485 nm). Se calcularon los valores iniciales a partir de las curvas de evolución. Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir de estos valores usando un ajuste de curva logística de 4 o 5 parámetros.

35

Los compuestos de la invención tuvieron un valor de IC₅₀ promedio menor a 1000 nM cuando se analizó en este ensayo. Determinados compuestos tuvieron un valor de IC₅₀ promedio menor a 100 nM cuando se analizó en este ensayo.

40 La Tabla A proporciona valores de IC₅₀ para compuestos de la invención cuando se analizaron en el ensayo del Ejemplo A, donde **A** representa un valor de IC₅₀ promedio <100 nM; **B** representa un valor de IC₅₀ promedio de 100 a 1,000 nM; y **C** representa un valor de IC₅₀ promedio de 1,000 a 10,000 nM.

Tabla A

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
1	A
2	C
3	A
4	A
5	C
6	C
7	C
8	B
9	A

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	B
16	C
17	B
18	A
19	B
20	C
21	A
22	A
23	A
24	A
25	B
26	A
27	C
28	B
29	C
30	A
31	B
32	B
33	B
34	C
35	C
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	B
44	A
45	C
46	C
47	B
48	B
49	C
50	A
51	A
52	A
53	A
54	C
55	B
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	B
68	C
69	Se omite el Ejemplo 69
70	A
71	A

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	C
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	B
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	B
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	B
107	A
108	A
109	B
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	B
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
134	A
135	A
136	B
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	B
154	C
155	A
156	A
157	A
158	C
159	B
160	B
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	C
181	B
182	A
183	B
184	C
185	B
186	A
187	B
188	B
189	B
190	C
191	B
192	B
193	B
194	A
195	A

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
196	A
197	A
198	A
199	A
200	B
201	B
202	A
203	B
204	A
205	A
206	B
207	B
208	B
209	B
210	A
211	A
212	C
213	B
214	A
215	A
216	A
217	A
218	A
219	A
220	B
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	A
229	A
230	B
231	A
232	B
233	B
234	B
235	B
236	B
237	B
238	B
239	B
240	B
241	B
242	A
243	A
244	A
245	B
246	A
247	B
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	B
254	A
255	A
256	B
257	B

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
258	A
259	A
260	A
261	B
262	C
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	B
274	B
275	B
276	A
277	A
278	A
279	B
280	A
281	A
282	A
283	A
284	A
285	A
286	A
287	A
288	A
289	A
290	A
291	A
292	A
293	A
294	A
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A
300	A
301	A
302	A
303	A
304	A
305	A
306	A
307	A
308	A
309	A
310	B
311	A
312	A
313	A
314	A
315	A
316	A
317	A
318	B
319	A

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
320	A
321	A
322	A
323	A
324	A
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A
330	A
331	A
332	B
333	B
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	B
341	B
342	A
343	A
344	A
345	A
346	A
347	A
348	A
349	A
350	A
351	A
352	A
353	B
354	B
355	A
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	A
362	A
363	A
364	A
365	A
366	A
367	A
368	A
369	A
370	A
371	A
372	A
373	A
374	A
375	A
376	A
377	A
378	A
379	A
380	A
381	A

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
382	A
383	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	A
389	A
390	A
391	A
392	A
393	A
394	B
395	B
396	A
397	A
398	A
399	A
400	B
401	A
402	B
403	A
404	A
405	A
406	A
407	A
408	A
409	A
410	A
411	A
412	A
413	A
414	A
415	A
416	A
417	A
418	A
419	A
420	A
421	A
422	A
423	A
424	A
425	A
426	A
427	A
428	A
429	A
430	A
431	A
432	B
433	A
434	A
435	A
436	A
437	A
438	A
439	A
440	A
441	A
442	A
443	A

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
444	A
445	A
446	A
447	A
448	A
449	A
450	A
451	A
452	A
453	A
454	A
455	A
456	A
457	A
458	B
459	A
460	A
461	A
462	A
463	A
464	A
465	A
466	A
467	A
468	A
469	C
470	B
471	B
472	B
473	A
474	A
475	A
476	A
477	A
478	A
479	A
480	A
481	A
482	A
483	A
484	A
485	B
486	A
487	A
488	A
489	A
490	A
491	A
492	A
493	A
494	A
495	A
496	B
497	B
498	A
499	A
500	A
501	A
502	A
503	A
504	A
505	A

ES 2 615 738 T3

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
506	A
507	A
508	A
509	A
510	A
511	A
512	A
513	A
514	A
515	A
516	A
517	A
518	A
519	A
520	A
521	A
522	A
523	A
524	A
525	A
526	A
527	A
528	A
529	A
530	A
531	A
532	A
533	A
534	A
535	A
536	A
537	A
538	A
539	B
540	A
541	A
542	A
543	A
544	A
545	A
546	A
547	A
548	B
549	A
550	A
551	A
552	A
553	B
554	A
555	A
556	A
557	A
558	A
559	A
560	A
561	A
562	A
563	A
564	A
565	A
566	B
567	B

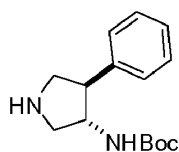
Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
568	A
569	A
570	A
571	A
572	B
573	B
574	A
575	A
576	A
577	A
578	B
579	A
580	B
581	A
582	A
583	A
584	A
585	A
586	A
587	A
588	A
589	B
590	A
591	A
592	A
593	A
594	A
595	A
596	A
597	A
598	A
599	A
600	A
601	A
602	A
603	A
604	A
605	A
606	A
607	A
608	A
609	A
610	A
611	A
612	A
613	A
614	A
615	A
616	A
617	A
618	A
619	A
620	A
621	A
622	A
623	A
624	A
625	A
626	A
627	A
628	A
629	C

Ejemplo N.º	IC ₅₀ de enzima TrkA
630	A
631	A
632	A
633	A
634	A
635	A
636	B
637	A
638	A
639	A
640	A
641	B
642	B
643	A
644	A
645	A
646	B
647	A
648	A
649	B

Preparación de intermedios sintéticos

Preparación A

5



trans-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

10 Etapa A: Preparación de trans-1-bencil-3-nitro-4-fenilpirrolidina: A una solución de DCM (2 l) de (E)-(2-nitrovinil)benceno (149 g, 1,00 mol) se añadió TFA (19,5 ml, 0,250 mol), después se enfrió hasta -15 °C y después se añadió lentamente una solución de DCM (500 ml) de *N*-metoximetil-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (274 g, 1,00 mol) durante 3 horas, manteniendo la temperatura de reacción entre -15 y -10 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, después se lavó con NaOH 2 N (500 ml) y se trató con HCl 2 N (1 l). La suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora antes de filtrarse y lavarse con DCM. Después se agregaron DCM (1 l) y NaOH 2 N (750 ml) al sólido blanco recogido y se agitaron hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con DCM (1 L, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron para proporcionar el producto del título como un sólido blancuzco (205 g, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 283,1 (M+H).

20 Etapa B: Preparación de trans-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-amina: A una suspensión de *trans*-1-bencil-3-nitro-4-fenilpirrolidina (93,9 g, 333 mmol) en EtOH (1,20 l) se añadió HCl concentrado (450 ml), seguido de la adición de polvo de zinc (173 g, 2,66 mol) en pequeñas porciones durante 1,5 horas mientras se mantiene la temperatura entre 55-60 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se enfrió en un baño de hielo/agua seguido de la adición de NH₄OH concentrado (900 ml). La mezcla (pH = 10-11) se filtró y el zinc recogido se lavó con CHCl₃. El filtrado después se separó en fases y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (400 ml, 2 veces). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite ámbar (85,0 g, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 253,2 (M+H).

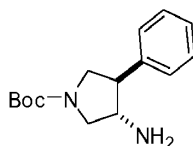
30 Etapa C: Preparación de éster terc-butílico del ácido trans-(1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-carbámico: A una mezcla de *trans*-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-amina (85,0 g, 333 mmol), THF (750 ml) y trietilamina (69,6 ml, 500 mmol), se añadió lentamente (Boc)₂O (72,7 g, 333 mmol) en porciones durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con Na₂CO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (116 g, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 353,0 (M+H).

40 Etapa D: Preparación de trans-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: Un reactor Parr de 2 galones se cargó con éster terc-butílico del ácido *trans*-(1-bencil-4-fenil-pirrolidin-3-il)-carbámico (114 g, 323 mmol), EtOH (2 l) y 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 11,0 g). El reactor se purgó con N₂ varias veces, se cargó con H₂ hasta 386,10-393,01 kPa

(56-57 psi) y se agitó a 80 °C. Cuando la reacción se completó de acuerdo con el análisis por HPLC, la mezcla de reacción se filtró y concentró para proporcionar el producto bruto como un sólido amarillo. El material bruto se trituró a partir de tolueno para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (68,4 g, 78 %). MS (apci) m/z = 262,9 (M+H).

5

Preparación A2



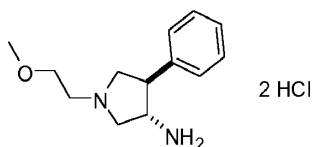
10 3-amino-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo

Etapa A: Preparación de *trans-N*-(1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida: A una solución de *trans*-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación A, Etapa B, 61,9 g, 245 mmol) en DCM (400 ml) se añadió DIEA (64,1 ml, 368 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (38,1 ml, 270 mmol) durante 30 minutos bajo una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La solución se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El material bruto se trató con hexanos y la suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (78,7 g, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 349,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de *trans-terc*-butil-3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidina-1-carboxilato: Una solución de *trans-N*-(1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (78,7 g, 226 mmol) en EtOH (400 ml) se purgó con N₂ y se trató con 20 % de Pd(OH)₂ en carbono activado (31,7 g, 45,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a 206,84 kPa (30 psi) de H₂ en un reactor parr durante 7 horas, y después se filtró a través de papel GF/F y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (250 ml), seguido de la adición de TEA (49,4 ml, 355 mmol) y enfriamiento en un baño de hielo. Se añadió Boc₂O (56,8 g, 260 mmol) lentamente durante 15 minutos y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y después se secó con MgSO₄. La solución se filtró y concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (63,2 g, 75 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23-7,39 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,78-4,00 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,22-3,45 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa C: Preparación de 3-amino-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo: Una solución de 3-fenil-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidina-1-carboxilato de *trans-terc*-butilo (63,2 g, 176 mmol) en MeOH (200 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaOH 2N (220 ml, 440 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, después se concentró hasta aproximadamente 200 ml y se diluyó con H₂O (200 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (46,2 g, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 163,0 (M+H-Boc).

Preparación B



45 Diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina

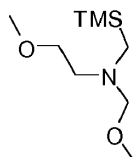
Etapa A: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución de *trans*-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (Preparación A, 4,82 g, 17,5 mmol), en DMF seco (50 ml), se añadió secuencialmente DIEA (9,12 ml, 52,4 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (1,97 ml, 20,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas y después se vertió en H₂O (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml, 3 veces) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄/carbono activado, se filtraron a través de un tapón de SiO₂ tapado con MgSO₄ envasado, y se eluyeron con EtOAc. La solución se concentró y secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (5,15 g, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 321,1 (M+H).

55

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina: A una solución de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (5,10 g, 15,9 mmol) en EtOAc-MeOH 2:1 (150 ml) se añadió

HCl 4N en dioxano (59,7 ml, 239 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se concentró al vacío. La espuma resultante se trató con EtOAc (200 ml), se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y se agitó de manera vigorosa hasta formar una suspensión blanca fina. La suspensión se filtró, lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (5,10 g, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 221,1 (M+H).

Preparación C



10

2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina

15

Etapa A: Preparación de 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: A una solución de DMSO (15 ml) de 2-metoxietanamina (14,2 ml, 163 mmol) a 90 °C se añadió una solución de DMSO (10 ml) de (clorometil)trimetilsilano (11,4 ml, 81,5 mmol) mediante un embudo de adición durante 40 minutos. La mezcla se calentó a 90 °C durante 3,5 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se diluyó con H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo (8,14 g, 62 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 162,0 (M+H).

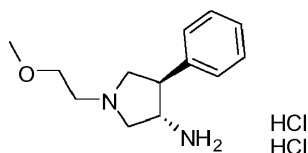
20

25

Etapa B: Preparación de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina: Se enfrió una solución MeOH (2,45 ml) de formaldehído (37 % acuoso, 4,91 g, 60,6 mmol) hasta 0 °C, y se trató con una adición gota a gota de 2-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (8,14 g, 50,5 mmol). La mezcla bifásica se agitó a 0 °C durante 3 horas, después se añadió K₂CO₃ (6,97 g, 50,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El aceite amarillo se decantó en K₂CO₃ (2,00 g, 14,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que el aceite amarillo se decantó, el K₂CO₃ sólido se lavó con Et₂O (10 ml, 2 veces), y los lavados de Et₂O se combinaron con el aceite amarillo decantado y se concentraron en un evaporador giratorio para proporcionar el producto como un aceite amarillo (9,92 g, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,00 (s, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 0,00 (s, 9H).

30

Preparación D



35

Clorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina

40

Etapa A: Preparación de (R)-3-cinamoil-4-feniloxazolidin-2-ona: Una solución en THF (50 ml) de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (5,90 g, 36,2 mmol) se enfrió hasta -78 °C y se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (36,9 ml, 36,9 mmol, 1,0 M en THF) gota a gota durante 15 minutos. Después de agitarse durante 15 minutos a -78 °C, después se introdujo una solución THF (10 ml) de cloruro de cinamoilo (6,33 g, 38,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C y 2 horas a temperatura ambiente antes de inactivarse con NaHCO₃ saturado (50 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para dar el producto como un sólido amarillo pálido (10,6 g, 99,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 293,9 (M+H).

45

50

Etapa B: Preparación de (R)-3-(3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidina-3-carbonil-4-feniloxazolidin-2-ona: Una solución en tolueno (500 ml) de (R)-3-cinamoil-4-feniloxazolidin-2-ona (8,00 g, 27,3 mmol) y TFA (0,210 ml, 2,73 mmol) se enfrió primero hasta 5-10 °C, seguido de la adición gota a gota de una solución en tolueno de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación C, 8,40 g, 40,9 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, después se lavó con NaHCO₃ saturado y agua, se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 16-20 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto (6,5 g, 60 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 395,2 (M+H).

55

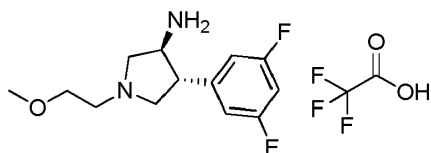
Etapa C: Preparación de ácido (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico: A una solución acuosa 1M de LiOH (41,2 ml, 41,2 mmol) a 0 °C se añadió H₂O₂ (3,37 ml, 33,0 mmol, 30 % en peso). Después la mezcla se añadió a la solución de (R)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidina-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (6,50 g, 16,5

mmol) en THF (100 ml) durante 10 minutos a 0 °C. Después de agitación durante 1 hora, se introdujo Na₂SO₃ acuoso 2,0M (33,0 ml, 65,9 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitarse durante 10 minutos, la mezcla se lavó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 3-5, después se trató con NaCl (10 g), después se extrajo con 10 % de iPrOH/DCM. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y concentró para dar el producto (4,11 g, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 250,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo: A una solución de ácido (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico (4,11 g, 16,5 mmol) en tolueno (70 ml) se añadió TEA (5,74 ml, 41,2 mmol) seguido de difenil fosforil azida (4,99 ml, 23,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó hasta reflujo durante 1 hora. Después se añadió alcohol bencílico (3,42 ml, 33,0 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (2,5 g, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 355,2 (M+H).

Etapa E: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina: Se calentaron (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,257 g, 0,725 mmol) y TFA (3,91 ml, 50,8 mmol) a 60 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, usando tolueno hasta formar un azeótropo, después se trató con HCl 2N en Et₂O y se concentró nuevamente para dar el compuesto del título (0,21 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (apci) m/z = 221,2 (M+H).

Preparación E



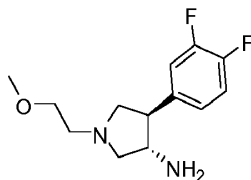
25 Trifluoroacetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

Etapa A: Preparación de (R,E)-3-(3-(3,5-difluorofenil)acrililoil)-4-feniloxazolidin-2-ona: A una solución de ácido (E)-3-(3,5-difluorofenil)acrílico (10,0 g, 54,3 mmol) en Et₂O (150 ml) a 0 °C se añadió DIEA (9,48 ml, 54,3 mmol) seguido de cloruro de pivaloilo (6,69 ml, 54,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se enfrió hasta -78 °C. Mientras tanto, se enfrió (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (8,86 g, 54,3 mmol) en THF (200 ml) hasta -78 °C y se añadió lentamente butil-litio (21,7 ml, 2,5 M, 54,3 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C y se transfirió mediante una cánula a la solución de anhídrido mezclado. La mezcla combinada se agitó a -78 °C durante 15 min, se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (25 ml), se diluyó con EtOAc (600 ml), se lavó con agua, NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 10-20 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto (11,0 g, 61,5 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Preparado por los métodos descritos en la Preparación D, Etapas B a E, reemplazando (R)-3-cinamoil-4-feniloxazolidin-2-ona con (R,E)-3-(3-(3,5-difluorofenil)acrililoil)-4-feniloxazolidin-2-ona para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 102 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 257,2 (M+H).

Preparación F

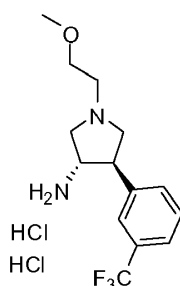
45



(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

50 Preparado de acuerdo con el método descrito en la Preparación D, reemplazando cloruro de cinamoilo por cloruro de (E)-3-(3,4-difluorofenil)acrililoilo. MS (apci) m/z = 257,1 (M+H).

Preparación G

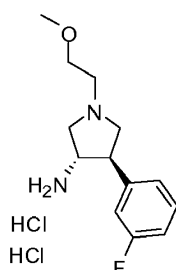


Diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-amina

- 5 Etapa A: Preparación de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: Una solución de (3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,303 mmol, comercialmente disponible), *N,N*-dietilpropan-2-amina (0,145 ml, 0,908 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,0361 ml, 0,363 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó hasta 60 °C durante 4 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de dividir entre EtOAc y
- 10 NaHCO₃ saturado (10 ml cada uno), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (10 ml, 2 veces cada uno), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar el producto bruto como un sólido blanco (80 mg, 68 % de rendimiento). LCMS (apci) m/z = 389,1 (M+H).

- 15 Etapa B: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-amina: Una solución de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,206 mmol) en HCl 5-6 N en IPA (4,12 ml, 20,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la concentración al vacío y trituración con Et₂O para proporcionar el producto como un sólido beige (74 mg, 99,5 % de rendimiento). LCMS (apci) m/z = 289,1 (M+H).

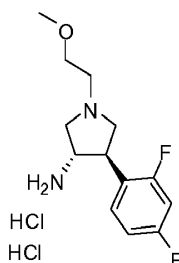
20 **Preparación H**



Diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

- 25 Preparado de acuerdo con el método de la Preparación G, reemplazando (3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo con (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS (apci) m/z = 239,1 (M+H).

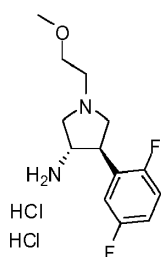
30 **Preparación I**



Diclorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

- 35 Preparado de acuerdo con el método de la Preparación G, reemplazando (3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo con (3S,4R)-4-(2,4-difluoro-fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS (apci) m/z = 257,1 (M+H).

40 **Preparación J**

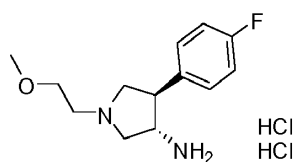


Diclorhidrato de (3S,4R)-4-(2,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

- 5 Preparado de acuerdo con el método de la Preparación G, reemplazando (3S,4R)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo con (3S,4R)-4-(2,5-difluoro-fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS (apci) m/z = 257,1 (M+H).

Preparación K

10

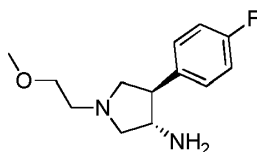


Diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

- 15 Preparado de acuerdo con el método descrito en la Preparación D, reemplazando cloruro de cinamoilo con cloruro de (E)-3-(4-fluorofenil)acrilóilo. MS (apci) m/z = 239,1 (M+H).

Preparación L1

20



(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina

- 25 Etapa A: Preparación de (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benzeno: Se agitaron ácido acético (2,0 l, 35,5 mol) y acetato de amonio (310,5 g, 4,03 mol) a temperatura ambiente durante 1 hora, después se agregaron nitrometano (611 ml, 11,3 mol) y 4-fluorobenzaldehído (200 g, 1,61 mol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se añadió H₂O (4 l) durante 2 horas con agitación mecánica. La suspensión se agitó 1 hora, después se filtró y lavó con agua/ácido acético 2:1 (500 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío (50 °C) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo pálido (238 g, 1,42 mol, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,98 (1H), 7,55 (3H), 7,16 (2H).

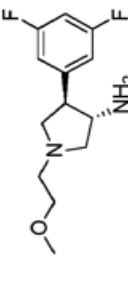
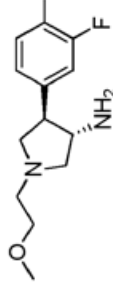
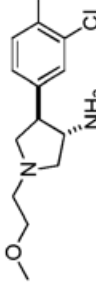
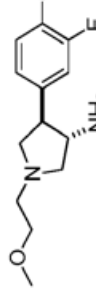
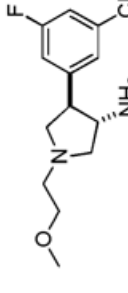
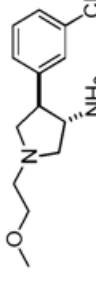
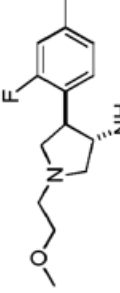
- 35 Etapa B: Preparación de trans-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitro-pirrolidina: A una suspensión de (E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benzeno (201 g, 1,20 mol) en DCM (1,09 l) y TFA (9,3 ml, 120 mmol) se añadió gota a gota durante 30 minutos 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación C; 383 g, 1,86 mol) y la temperatura de reacción interna se mantuvo entre 23-36 °C enfriándola en un baño de hielo. La mezcla de reacción se vertió en una solución reguladora acuosa de fosfato (pH 7, 500 ml) y se diluyó con DCM (300 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (400 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (245 g, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 269,1 (M+H).

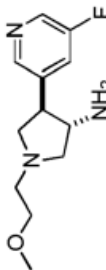
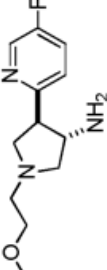
- 45 Etapa C: Preparación de trans-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: A una solución de trans-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina (289 g, 1,08 mol) en EtOH (1 l) se añadió óxido de platino (IV) (24,5 g, 108 mmol) en un recipiente Parr y se instaló en un agitador Parr. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (3 veces), después se evacuó y volvió a llenar con hidrógeno [413,68 kPa (60 psi)]. El recipiente se cargó nuevamente con hidrógeno según se necesitó hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se enjuagó con MeOH (50 ml), después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (243 g, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 239,1 (M+H).

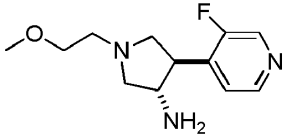
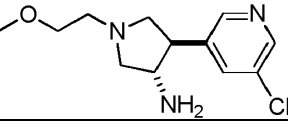
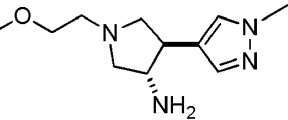
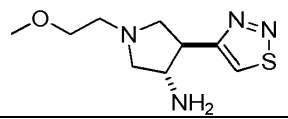
Etapa D: Preparación de (2S,3S)-2,3-bis(4-metilbenzoiloxi)succinato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: A una solución de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (120 g, 504 mmol) en THF (3,0 l) y H₂O (333 ml) se añadió ácido di-*p*-toluoil-D-tartárico (195 g, 504 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se colocó en un congelador (-11 °C) durante 18 horas. La mezcla se agitó para dar una suspensión, se filtró y enjuagó con Et₂O (100 ml, 4 veces). El sólido se secó en un horno de vacío (40 °C) durante 4 horas, después se recristalizó dos veces por el siguiente procedimiento: el sólido se disolvió en THF (1,06 ml) y H₂O (118 ml) con calentamiento hasta 45 °C, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, después se colocó en un congelador (-11 °C) durante 18 horas; la mezcla se agitó para dar una suspensión, se filtró y enjuagó con Et₂O (100 ml, 4 veces). Después de dos recristalizaciones, el sólido se secó en un horno de vacío (40 °C) durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (96 g, 31 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 239,2 (M+H).

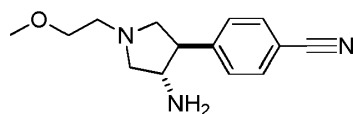
Etapa E: Preparación de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Se disolvió (2S,3S)-2,3-bis(4-metilbenzoiloxi)succinato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (20 g, 32,0 mmol) en DCM (300 ml) y se lavó con NaOH 1M (200 ml, 2 veces). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron, después se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (6,17 g, 81 %, >99 % ee). MS (apci) m/z = 239,1 (M+H).

Los siguientes intermedios de pirrolidina se realizaron de acuerdo con el método de la Preparación L1, usando el benzaldehído adecuado en la etapa A y reemplazando EtOH y óxido de platino(IV) con MeOH y níquel Raney respectivamente en la etapa C. Para la preparación de L3, el 90 % de THF/H₂O en la etapa D se reemplazó con 85 % de MeOH/H₂O.

N.º de Preparación	Estructura	Nombre	Datos
L2		(3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 257,1 (M+H)
L3		(2S,3S)-2,3-bis(4-metilbenzoiloxi)succinato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 257,1 (M+H)
L4		<i>trans</i> -4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 273,1 (M+H)
L5		<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 273,1 (M+H)
L6		<i>trans</i> -4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 273,1 (M+H)
L7		<i>trans</i> -4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 255,1 (M+H)
L8		<i>trans</i> -4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 256,1 (M+H)

N.º de Preparación	Estructura	Nombre	Datos
L9		<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-yl)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 240,1 (M+H)
L10		<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-2-yl)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	¹ H NMR coherente con el producto esperado

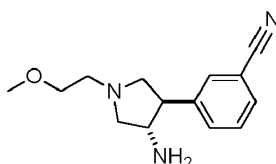
N.º de Preparación	Estructura	Nombre	Datos
L11		<i>trans</i> -4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	No disponible
L12		<i>trans</i> -4-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina	MS (apci) m/z = 256,1 (M+H)
L13		<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-amina	RMN ¹ H coherente con el producto esperado
L14		<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)pirrolidin-3-amina	No disponible

Preparación L15

5

4-(*trans*-4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benzoniitrilo

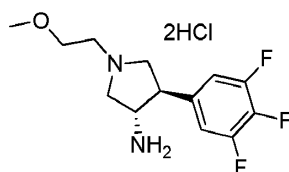
10 Preparado de acuerdo con el método descrito en la Preparación L1, Etapas A a C, reemplazando 4-fluorobenzaldehído con 4-formilbenzoniitrilo en la Etapa A y reemplazando EtOH y óxido de platino(IV) con MeOH, Zn (polvo) y NH₄Cl saturado, respectivamente en la etapa C. MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

Preparación L16

15

3-(*trans*-4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)benzoniitrilo

20 Preparado de acuerdo con el método descrito en la Preparación L1, Etapas A a C, reemplazando 4-fluorobenzaldehído con 3-formilbenzoniitrilo en la etapa A y reemplazando EtOH y óxido de platino(IV) con MeOH, Zn (polvo) y NH₄Cl saturado, respectivamente en la etapa C. MS (apci) m/z = 246,2 (M+H).

Preparación M

25

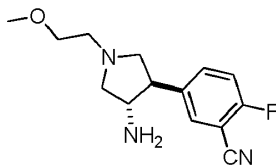
Diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-amina

Preparado de acuerdo con el método descrito en la Preparación D, reemplazando cloruro de cinamoilo con cloruro

de (E)-3-(3,4,5-trifluorofenil)acrililo. RMN ¹H (D₂O) δ 7,06-7,10 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,71-3,74 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 3H), 3,41-3,49 (m, 3H), 3,25 (s, 3H).

Preparación N

5



Trans-5-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo

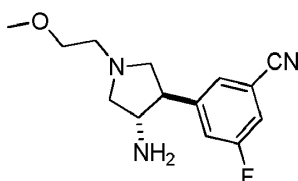
10 Etapa A: (E)-2-fluoro-5-(2-nitrovinil)benzonitrilo. A una solución de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (3,84 g, 25,0 mmol) en CH₃NO₂/CH₃CN 3:1 (25 ml) se añadió DMAP (0,305 g, 2,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió Ac₂O (3,54 ml, 37,5 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta un sólido amarillo. El sólido se suspendió en iPrOH (70 ml) y se agitó durante 10 minutos. La suspensión se recogió a través de filtración al vacío, la torta se lavó con iPrOH y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo tostado claro (3,36 g, 70 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (t, 1H).

20 Etapa B: Trans-2-fluoro-5-(1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidin-3-il)benzonitrilo: Usando (E)-2-fluoro-5-(2-nitrovinil)benzonitrilo en la etapa B del procedimiento descrito en la Preparación L1, el compuesto del título se preparó como un jarabe oro claro (1,56 g, 53 %). MS (apci) m/z = 294,1 (M+H).

25 Etapa C: Trans-5-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo: Una solución de trans-2-fluoro-5-(1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidin-3-il)benzonitrilo (450 mg, 1,53 mmol) en MeOH (6,0 ml) se enfrió hasta 0 °. Se agregaron polvo de Zn (1,00 mg, 15,3 mmol) y NH₄Cl acuoso saturado (1,0 ml) de manera secuencial y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó mediante análisis de LCMS. La mezcla se filtró a través de Celite® envasado usando MeOH para enjuague y elución y el filtrado se concentró hasta un jarabe incoloro. El jarabe se trató con K₂CO₃ 1 M (15 ml), se mezcló y extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un jarabe incoloro (412 mg, 100 %). MS (apci) m/z = 264,1 (M+H).

30

Preparación O



35

Trans-3-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo

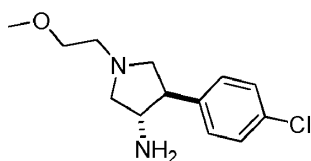
40 Etapa A: 3-fluoro-5-formilbenzonitrilo: Una solución de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 25,0 mmol) en THF seco (25 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota iPrMgCl 2M (15,0 ml, 30,0 mmol) en THF durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió DMF seco (5,81 ml, 75,0 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas durante el cual la temperatura alcanzó temperatura ambiente después de 2 horas. La mezcla se añadió a agua helada (150 ml) y Et₂O (100 ml). La mezcla bifásica se agitó y trató con HCl 6M hasta pH acuoso=3. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 veces). Las fracciones de Et₂O combinadas se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre MgSO₄/carbono activado. La solución seca se filtró a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con Et₂O. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo que se secó al vacío (3,68 g, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H).

45

50 Etapa B: Trans-3-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-5-fluorobenzonitrilo: El compuesto del título se preparó usando 3-fluoro-5-formilbenzonitrilo en el procedimiento descrito para la preparación de trans-5-(4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (Preparación N). El compuesto se aisló como un jarabe incoloro (542 mg, 93 %). MS (apci) m/z = 264,1 (M+H).

Preparación P

55



Trans-1-(2-metoxietil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-amina

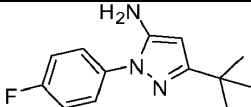
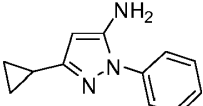
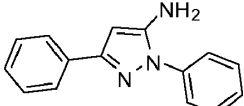
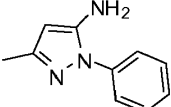
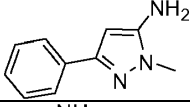
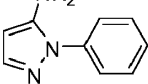
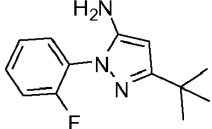
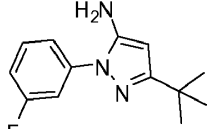
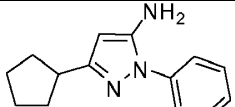
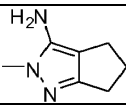
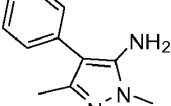
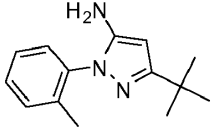
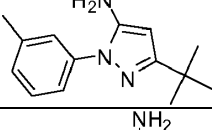
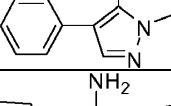
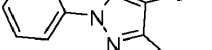
5 Etapa A: *Trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina*: Usando (E)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benzeno en la etapa B del procedimiento descrito en la Preparación L1, el compuesto del título se preparó como un aceite incoloro viscoso (5,10 g, 64 %). MS (apci) m/z = 285,0 (M+H).

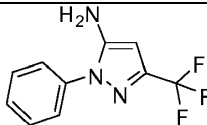
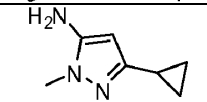
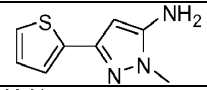
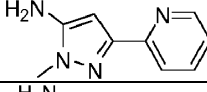
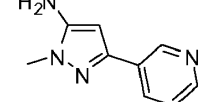
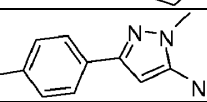
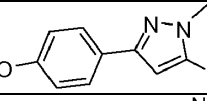
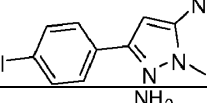
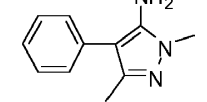
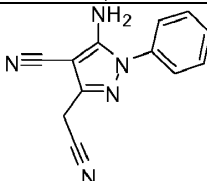
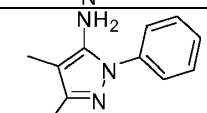
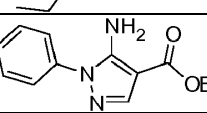
10 Etapa B: *Trans-1-(2-metoxietil)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-amina*: A una suspensión de Níquel Raney 2800 (50 % en peso en H₂O, 0,873 g, 5,10 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió *trans-3-(4-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidina* (2,90 g, 10,2 mmol) en MeOH (25 ml). La mezcla se lavó con gas de H₂ y se agitó en una atmósfera de globo de H₂ durante 16 horas. La mezcla se purgó con gas de N₂ y se filtró a través de Celite® envasado usando MeOH para enjuague y elución. El filtrado se concentró hasta un aceite turbio. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄/carbono activado. La solución se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite oro claro que se secó al vacío (2,46 g, 95 %). MS (apci) m/z = 255,1 (M+H).

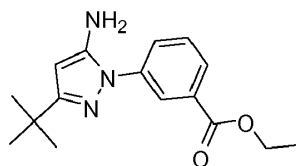
La Tabla 1 proporciona una lista de intermedios de pirazol comercialmente disponibles que se usaron en la síntesis de compuestos descritos en Los ejemplos.

20

Tabla 1		
Pirazol	Vendedor/Catálogo N.º	N.º CAS
	Oakwood, 021512	126208-61-5
	Array BioPharma, A1075-0	N/D
	Maybridge, GK03066	1192-21-8
	J&W PharmaLab, 68-0257S	N/D
	Ryan Scientific, EN300-14400	89399-92-8
	Oakwood, 021516	N/D
	Alfa Aesar, AAB20095-06	118430-73-2
	Aldrich, 532223	3524-32-1
	Accela ChemBio Chem Co, SY003755	876299-97-7

Pirazol	Vendedor/Catálogo N.º	N.º CAS
	ChemImpex, 18122	778611-16-8
	Oakwood, 017105	175137-45-8
	Alfa Aesar, AAB20464-06	5356-71-8
	Aldrich, 541001	1131-18-6
	Alfa Aesar, AAA15754-06	10199-50-5
	TCI America, A0174	826-85-7
	Oakwood, 023890	N/D
	J&W Pharmed, 68-0035S	1187931-80-1
	VWR, EN300-09508	N/D
	ChemBridge, 4019184	885529-68-0
	ChemBridge, 4001950	N/D
	ChemImpex, 19156	337533-96-7
	ChemImpex, 19155	898537-77-4
	ChemBridge, 4006072	N/D
	Oakwood, 005982	5346-56-5

Pirazol	Vendedor/Catálogo N.º	N.º CAS
	ChemImpex, 18771	182923-55-3
	Maybridge, KM00278	118430-74-3
	Maybridge, KM00835	118430-78-7
	ChemBridge, 4015288	N/D
	ChemBridge, 4015289	N/D
	Matrix, 020274	N/D
	Matrix, 019183	N/D
	Maybridge, KM 04038	126417-82-1
	ChemBridge, 4001950	N/D
	Lancaster, AAA17470-06	7152-40-1
	ChemBridge, 4010196	91642-97-6
	VWR, AAA13296-14	16078-71-0
N/D = No disponible		

Intermedio P1

5

3-(5-amino-3-terc-butil-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

10

A una suspensión de clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo (500 mg, 2,31 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (318 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un

aceite amarillo (154 mg, 23 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 288,2 (M+H).

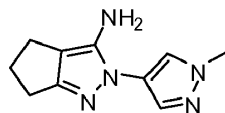
Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo por la cianocetona apropiada y clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo por la hidrazina apropiada.

5

Tabla 2

N.º de Intermedio	Estructura	Datos
P2		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P3		MS (apci) m/z = 218,1 (M+H)
P4		MS (apci) m/z = 218,2 (M+H)
P5		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P6		MS (apci) m/z = 214,2 (M+H)
P7		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P8		MS (apci) m/z = 301,0 (M+H)
P9		MS (apci) m/z = 218,1 (M+H)
P10		MS (apci) m/z = 175,2 (M+H)
P11		MS (apci) m/z = 237,3 (M+H)
P12		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P13		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P14		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P15		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)

N.º de Intermedio	Estructura	Datos
P16		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P17		MS (apci) m/z = 199,0 (M+H)
P18		MS (apci) m/z = 199,1 (M+H)
P19		MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)
P20		MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)
P21		MS (apci) m/z = 232,2 (M+H)
P22		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P23		MS (apci) m/z = 206,1 (M+H)

Intermedio P101

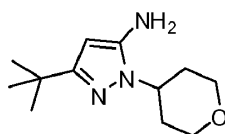
5

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo: A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (1,93 ml, 18,6 mmol) en éter (37,3 ml) enfriada hasta -78 °C se añadió nBuLi (23,3 ml, 37,3 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de di-*t*-butilo (4,29 g, 18,6 mmol) en Et₂O (37,3 ml, 18,6 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta -20 °C y se inactivó con hielo. Después de calentarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y enjuagó con Et₂O. El sólido resultante se absorbió en una mezcla de DCM y agua, y la mezcla se separó en fases. La capa orgánica se secó con MgSO₄, filtró y concentró al vacío para proporcionar el primer lote del producto como un sólido blanco (1,64 g, 28 % de rendimiento). Un segundo lote del producto se recuperó del filtrado por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 40-60 % de hexanos/EtOAc (0,51 g, 8,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 313,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina: A una solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (103 mg, 0,330 mmol) en EtOH (1,65 ml, 0,330 mmol) se añadió HCl concentrado (137 µl, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se enfrió en un baño de hielo seguido de la adición de 2-oxociclopentanocarbonitrilo (36,0 mg, 0,330 mmol). Después de agitarse 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y dividió en agua y DCM. Después de la separación de fases, la capa acuosa se basificó (pH 10) y después se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-100 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido amarillo (4,5 mg, 6,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

30 Intermedio P102

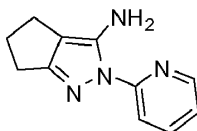


3-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

5 Etapa A: Preparación de clorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina: Una suspensión de dihydro-2H-piran-4(3H)-ona (2,00 g, 20,0 mmol) e hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (2,64 g, 20,0 mmol) en hexanos (20,0 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, se añadió el complejo BH₃-THF (20,0 ml, 20,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla después se trató con HCl 4N en dioxano (20,0 ml, 79,9 mmol), seguido de 3 gotas de agua. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y enjuagó con EtOAc para proporcionar el producto como un sólido (2,39 g, 78,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 117,0 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 3-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe en la preparación del Intermedio P1, sustituyendo diclorhidrato de (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo para proporcionar el producto como un aceite amarillo (0,472 g, 99,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 224,1 (M+H).

Intermedio P103



20

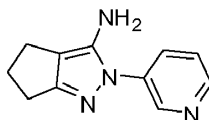
2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

25 Etapa A: Preparación de 2-(2-(piridin-2-il)hidrazono)ciclopentano-carbonitrilo: Una solución de 2-hidrazinilpiridina (0,200 g, 1,83 mmol) y 2-oxociclopentanocarbonitrilo (0,200 g, 1,83 mmol) en MeOH (9,16 ml) se trató con HCl concentrado (0,764 ml, 9,16 mmol) y se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se dividió en agua y DCM. Después de la separación en fases, la capa acuosa se lavó con DCM, se basificó (NaHCO₃ saturado, pH 10) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 100 % de EtOAc para proporcionar el producto (0,289 g, 78,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

30

35 Etapa B: Preparación de 2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina: Una solución de 2-(2-(piridin-2-il)hidrazono)ciclopentanocarbonitrilo (0,243 g, 1,21 mmol) en EtOH (6,06 ml, 1,21 mmol) se trató con HCl 6M (0,202 ml, 1,21 mmol) y se sometió a reflujo durante 3 días. Después de retirar el disolvente, el residuo bruto se diluyó en agua, se basificó (NaHCO₃ saturado, pH 10) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 50 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto (0,198 g, 81,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

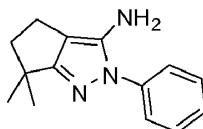
40 **Intermedio P104**



2-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

45 Preparado mediante el método descrito anteriormente para el Intermedio P103, sustituyendo 3-hidrazinilpiridina por 2-hidrazinil piridina para proporcionar el producto del título. MS (apci) m/z = 201,1 (M+H).

Intermedio P105



50

6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

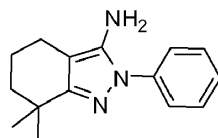
Etapa A: Preparación de 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrilo: Se añadió secuencialmente isobutironitrilo (1,38 g, 20,0 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (3,46 g, 22,0 mmol) a una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio (20,0 ml, 20,0 mmol) durante la agitación. Después de agitarse a 70 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron al vacío para proporcionar 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrilo (2,91 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,57-3,61 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de 2,2-dimetilhexanodinitrilo: Una suspensión de 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrilo (2,91 g, 20,0 mmol) y NaCN (1,57 g, 32,0 mmol) en DMF (20,0 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió, se vertió en agua y se agitó durante 3 horas. La solución después se extrajo con Et₂O. Los extractos de Et₂O combinados se lavaron con H₂O, se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el producto (2,20 g, 80,7 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,42-2,47 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

Etapa C: Preparación de 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrilo: Una suspensión de KOtBu (0,511 g, 4,55 mmol) en tolueno (18,4 ml) se trató una solución en tolueno (2,0 ml) de 2,2-dimetilhexanodinitrilo (1,00 g, 7,34 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se separó y la capa orgánica se agitó en HCl 2N (20 ml) durante 16 horas. La mezcla se separó y la capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío hasta conseguir un sólido blanco-amarillo. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 10-40 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto (0,250 g, 24,8 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,20-3,26 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Etapa D: Preparación de 6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto (0,192 g, 46,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 228,2 (M+H).

30 Intermedio P106



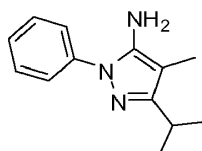
35 7,7-dimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 2,2-dimetilheptanodinitrilo: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P105, Etapas A y B, sustituyendo 1-bromo-4-clorobutano por 1-bromo-3-cloropropano para proporcionar el producto (2,21 g, 73,7 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,37-2,42 (m, 2H), 1,53-1,77 (m, 6H), 1,36 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de 3,3-dimetil-2-oxociclohexanocarbonitrilo: Una suspensión de KOtBu (0,463 g, 4,13 mmol) en tolueno (16,6 ml) se trató con una solución de 2,2-dimetilheptanodinitrilo (1,00 g, 6,66 mmol) en tolueno (2,0 ml) y se calentó a 80 °C durante 48 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se separó en fases, y la capa orgánica se agitó con HCl 2N (20 ml) durante 16 horas. Después de la separación en fases, la capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 10-20 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto (0,374 g, 37,2 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,72-3,78 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 1,78-2,04 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Etapa C: Preparación de 7,7-dimetilfenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 3,3-dimetil-2-oxociclohexanocarbonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (0,490 g, 54,2 % de rendimiento, 66 % de pureza). MS (apci) m/z = 242,2 (M+H).

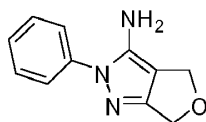
55 Intermedio P107



3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

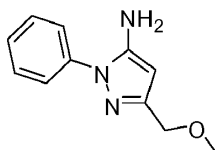
Etapa A: Preparación de 2,4-dimetil-3-oxopentanitrilo: A una solución de propiononitrilo (518 mg, 9,40 mmol) en THF (50 ml, 7,83 mmol) a -78 °C bajo N₂ se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (7,83 ml, 7,83 mmol). Después de 30 minutos, se añadió isobutirato de metilo (0,898 ml, 7,83 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C. Se formó un precipitado amarillo, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se diluyó con H₂O (50 ml) para disolver los sólidos. La mezcla se extrajo con Et₂O (25 ml), y la fase acuosa básica se acidificó con HCl 2M (5 ml) y se extrajo con Et₂O (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (421 mg, 42,9 % de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo por 2,4-dimetil-3-oxopentanitrilo para proporcionar el producto como un jarabe amarillo (0,587 g, 81,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 216,2 (M+H).

Intermedio P10820 2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 4-oxotetrahidrofuran-3-carbonitrilo: A una suspensión de KOtBu (996,6 mg, 8,881 mmol) en THF (640,4 mg, 8,881 mmol) se enfrió hasta 0 °C, se añadió gota a gota 2-hidroxiacetato de metilo (675,7 µl, 8,881 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Después se agitó el acrilonitrilo (589,1 µl, 8,881 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con H₂O (50 ml), después se extrajo con Et₂O (25 ml) para retirar cualquier éster de partida. La fase acuosa básica se acidificó con HCl 2M (5 ml), después se extrajo con Et₂O (50 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron para proporcionar un aceite pardo claro (446 mg, 45,2 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,63 (t, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,57 (t, 1H).

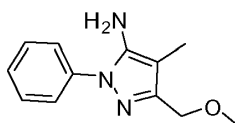
Etapa B: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo por 4-oxotetrahidrofuran-3-carbonitrilo para proporcionar el producto como un jarabe rojizo-pardo (182 mg, 22,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

Intermedio P10940 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 4-metoxi-3-oxobutanonitrilo: A una solución de 2-metoxiacetato de metilo (0,4753 ml, 4,803 mmol) en THF (20 ml, 4,803 mmol) a -78 °C bajo N₂ se añadió acetonitrilo (0,3033 ml, 5,763 mmol), seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (4,803 ml, 4,803 mmol). Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción después se diluyó con H₂O (25 ml), se lavó con Et₂O (25ml), después se neutralizó con HCl 2M (1,5 ml). Esta se extrajo con Et₂O (25 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (169 mg, 31,1 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,09 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,46 (s, 3H)

Etapa B: Preparación de 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo por 4-metoxi-3-oxobutanonitrilo para proporcionar el producto como un residuo amarillo pálido (6,0 mg, 2,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

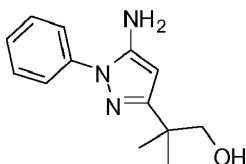
Intermedio P10



3-(3-metoximetil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 5 Preparado de acuerdo con el método tal como se describe para el Intermedio P109, reemplazando acetonitrilo por propionitrilo para proporcionar el producto como un residuo naranja. MS (apci) m/z = 218,0 (M+H).

Intermedio P111



10

2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

- 15 Etapa A: Preparación de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetil-propanoato de metilo: Se disolvieron 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,000 g, 7,567 mmol), TBDMS-Cl (1,140 g, 7,567 mmol) e imidazol (0,5666 g, 8,323 mmol) en DMF (5 ml, 7,567 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto (1,92 g, 103 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

20

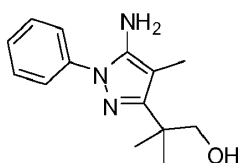
- Etapa B: Preparación de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo por 3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo para proporcionar el producto como un residuo amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,70 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

25

- Etapa C: Preparación de 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo hidrazina de fenilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo por 3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo para proporcionar el producto como un jarabe amarillo (74 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 232,2 (M+H).

30

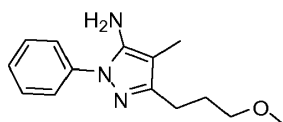
Intermedio P112



35 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

- Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P111, reemplazando acetonitrilo con propionitrilo para proporcionar el producto como un residuo amarillo. MS (apci) m/z = 246,2 (M+H).

40 **Intermedio P113**

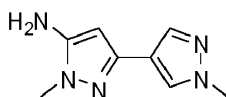


45 3-(3-metoximetil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

45

- Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con 4-metoxibutanoato de metilo y reemplazando acetonitrilo con propionitrilo en la etapa A para proporcionar el producto como un jarabe naranja-pardo. MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

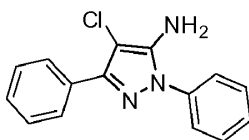
50 **Intermedio P114**



1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

- 5 Etapa A: Preparación de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo: Una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 3,24 mmol), tolueno (7,50 ml, 70,4 mmol) y acetonitrilo (346 μ l, 6,49 mmol) se trató en una porción con KOtBu (1092 mg, 9,73 mmol) para dar una solución brumosa. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y se determinó completarse mediante análisis por HPLC. La mezcla se trató con agua (7,5 ml) y se agitó durante 1 minuto, después se acidificó con HCl 3M (3027 μ l, 9,08 mmol) hasta pH 5,5-6,
- 10 La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar un aceite viscoso amarillo, que se solidificó completamente tras colocarse a alto vacío para proporcionar el producto (102 mg, 21,1 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 2H)
- 15 Etapa B: Preparación de 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo hidrazina de metilo por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y reemplazando 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo con 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido blanco marfil (45 mg, 44,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 178,1 (M+H).

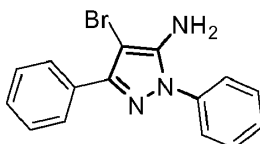
20 **Intermedio P115**



4-cloro-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina

- 25 A una solución de 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1; 0,100 g, 0,425 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,0568 g, 0,425 mmol). La solución amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 20 % de EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto como un aceite pardo claro (0,10 g, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 270,0 (M+H).
- 30

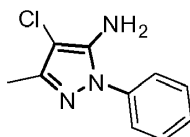
Intermedio P116



4-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina

- 35 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P115, sustituyendo N-cloro succinimida con N-bromo-succinimida. MS (apci) m/z = 313,9 (M+H).
- 40

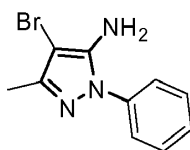
Intermedio P117



4-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 45 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P115, sustituyendo 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina por 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) m/z = 207,9 (M+H).
- 50

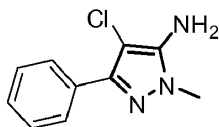
Intermedio P118



5 4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P117, sustituyendo *N*-cloro succinimida por *N*-bromo-succinimida. MS (apci) $m/z = 251,9$ (M+H).

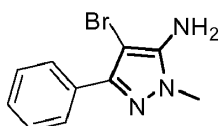
Intermedio P119



10 4-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P115, sustituyendo 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina por 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1). MS (apci) $m/z = 208,0$ (M+H).

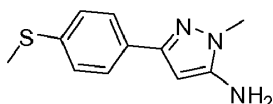
15 **Intermedio P120**



20 4-bromo-1-metil-3-fenilpirazol-5-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P119, sustituyendo *N*-cloro succinimida por *N*-bromo-succinimida. MS (apci) $m/z = 251,9$ (M+H).

25 **Intermedio P121**

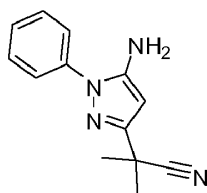


1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina

30 Etapa A: Preparación de 3-(4-(metiltio)fenil)-3-oxopropanonitrilo: A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral) (154 mg, 3,84 mmol) en dioxano (25,0 ml, 2,74 mmol) se le agregó acetonitrilo (0,217 ml, 4,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató con 4-(metiltio)benzoato de metilo (500 mg, 2,74 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 15 horas. La suspensión se enfrió, después se diluyó con agua (25 ml) y se lavó con Et₂O (25 ml). La capa acuosa se neutralizó con HCl 2M (1,8 ml), y se extrajo con Et₂O (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (317 mg, 60,4 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,82 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

40 Etapa B: Preparación de 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe en el Intermedio P1, sustituyendo metilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y sustituyendo 3-(4-(metiltio)fenil)-3-oxopropanonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0,307 g, 96,7 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 220,0$ (M+H).

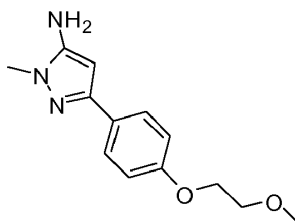
45 **Intermedio P122**



2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrilo

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P121, sustituyendo 4-(metiltio)benzoato de metilo por 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo en la etapa A y clorhidrato de fenil hidrazina por metil hidrazina en la etapa B. MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

Intermedio P123



10

3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

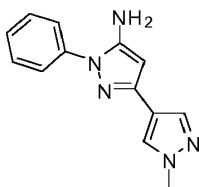
- 15 Etapa A: Preparación de 3-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopropanonitrilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P121, sustituyendo 4-(metiltio)benzoato de metilo por 4-(benciloxi)benzoato de metilo en la etapa A. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,90 (d, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

- 20 Etapa B: Preparación de 3-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo metilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo y 3-(4-(benciloxi)fenil)-3-oxopropanonitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 280,1 (M+H).

- 25 Etapa C: Preparación de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol: A una solución de 3-(4-(benciloxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (47 mg, 0,17 mmol) en EtOH (5,0 ml) se añadió 5 % de Pd/C (9,0 mg, 0,0084 mmol) y se agitó bajo un globo de H₂ durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se enjuagó con EtOH y se concentró al vacío para proporcionar el producto (28 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,1 (M+H).

- 30 Etapa D: Preparación de 3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: A una solución de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol (14 mg, 0,074 mmol) en DMSO (0,50 ml, 7,0 mmol) se añadió Cs₂CO₃ (48 mg, 0,15 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (9,7 µl, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto (22 mg, 120 % de rendimiento). El producto bruto se usó sin purificación en las etapas posteriores. MS (apci) m/z = 248,0 (M+H).

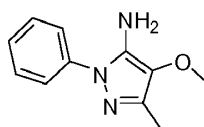
35 **Intermedio P124**



40 1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

- Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio P114, sustituyendo metilhidrazina por fenilhidrazina en la etapa B. MS (apci) m/z = 240,0 (M+H).

45 **Intermedio P125**

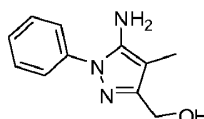


4-metoxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P121, sustituyendo 4-(metiltio)benzoato de metilo por acetato de etilo y sustituyendo acetonitrilo por 2-metoxiacetonitrilo en la etapa A y clorhidrato de fenil hidrazina por metil hidrazina en la etapa B. MS (apci) $m/z = 204,0$ (M+H).

Intermedio P126

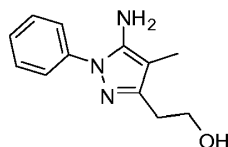
10



(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P112, sustituyendo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo por 2-hidroxiacetato de etilo en la etapa A. MS (apci) $m/z = 204,1$ (M+H).

Intermedio P127

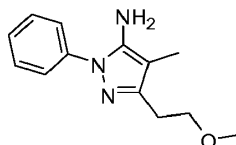


2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio P112, sustituyendo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo por 3-hidroxiopropanoato de metilo en la etapa A. MS (apci) $m/z = 218,0$ (M+H).

Intermedio P128

25



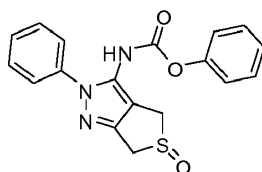
3-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

- 30 Etapa A: Preparación de 5-metoxi-2-metil-3-oxopentanitrilo: A una suspensión de NaNH_2 (50 % en peso de suspensión en tolueno) (330 mg, 4,23 mmol) en THF (25 ml, 4,23 mmol) bajo N_2 a -78°C se añadió propionitrilo (0,448 ml, 6,35 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3-metoxipropanoato de metilo (0,495 ml, 4,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, después a 0°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 ml) y se lavó Et_2O (25 ml). La fase acuosa básica se neutralizó con HCl 2M (1,6 ml), después se extrajo con Et_2O (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un aceite verdoso pálido (171 mg). La mezcla bruta se llevó directamente a la etapa siguiente.

- 40 Etapa B: Preparación de 3-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P1, sustituyendo 5-metoxi-2-metil-3-oxopentanitrilo por 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo y sustituyendo clorhidrato de fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo (56 mg, 20 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 232,0$ (M+H).

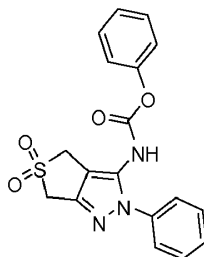
Intermedio P129

45



(5-óxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo

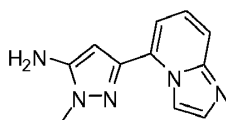
Una solución en THF (4 ml) de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (Intermedio P130, Etapa B; 50 mg, 0,15 mmol) se enfrió hasta -50 °C con un baño de hielo seco/MeCN externo con una solución en THF (2 ml) de ácido 3-clorobenzoperoxoico (33 mg, 0,13 mmol). Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla se inactivó con Na₂S₂O₃ y agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y concentró para dar el producto que se usó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 354,1 (M+H).

10 **Intermedio P130**(5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo

15 Etapa A: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina: Una suspensión de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo (1,00 g, 7,86 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (1,25 g, 8,65 mmol) en EtOH absoluto (40 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de retirar el disolvente a presión reducida, se trituró el residuo sólido blanco con NaOH 1N (40 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con NaOH 0,1N, agua y hexanos (aprox. 10 ml cada uno) después se secó a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,6 g, 95 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 218,1 (M+H).

25 Etapa B: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo: A una suspensión de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina (500 mg, 2,30 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió NaOH (2M ac., 2,3 ml, 4,60 mmol), seguido de la adición gota a gota de carbonocloridato de fenilo (0,400 ml, 3,22 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, otra porción de carbonocloridato de fenilo (0,16 ml, 1,3 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se separó en fases. La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera (25 ml cada una), después se secó con Na₂SO₄, filtró y concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (0,5 g, 64 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 338,1 (M+H).

30 Etapa C: Preparación de (5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo: A una solución turbida de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0 °C se añadió MCPBA (91 mg, 0,37 mmol, 70-75 % de complejo de agua), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla después se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml, 3 veces) y Na₂S₂O₃ acuoso saturado (2 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó con MgSO₄, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título como un sólido espumoso amarillento claro (31 mg, 57 % de rendimiento, 95 % de pureza). MS (apci pos) m/z = 371,0 (M+H).

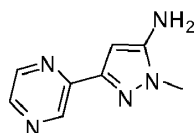
40 **Intermedio P131**45 3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

50 Etapa A: Imidazo[1,2-a]piridina-5-carboxilato de metilo: A una suspensión de 6-aminopicolinato de metilo (1,52 ml, 10,0 mmol) en iPrOH (10 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (2,57 g, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se calentó a 70 °C durante 16 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (40 ml) y se trató con K₂CO₃ 1M hasta pH=10, La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre MgSO₄/carbono activado. La solución seca se eluyó a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ usando EtOAc para elución. La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco-crema (1,73 g, 98,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 177,0 (M+H).

5 Etapa B: 3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-3-oxopropanonitrilo: A una solución 1M de LiHMDS (3,15 ml, 3,15 mmol) en THF seco se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota acetonitrilo (0,172 ml, 3,30 mmol) durante 1 minuto. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió una solución de imidazo[1,2-a]piridina-5-carboxilato de metilo (0,529 g, 3,00 mmol) en THF seco (2,0 ml). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en H₂O frío (30 ml) y la solución acuosa resultante se extrajo con Et₂O (3 veces). La porción acuosa se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente HCl 6M hasta pH=6, La suspensión amarilla resultante se filtró y el sólido recogido se lavó con H₂O y EtOAc. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (317 mg, 57,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 186,0 (M+H).

10 Etapa C: 3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión fina de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-3-oxopropanonitrilo (229 mg, 1,24 mmol) en EtOH absoluto (4 ml) se añadió metilhidrazina (78,1 µl, 1,45 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, y se añadió metilhidrazina adicional (200 µl). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El sólido tostado residual se disolvió en 5 % de MeOH/CH₂Cl₂ y se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con 5 % de MeOH/CH₂Cl₂. El eluyente se concentró y el sólido amarillo residual se lavó con MTBE y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo claro (150 mg, 56,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 214,0 (M+H).

20 Intermedio P132

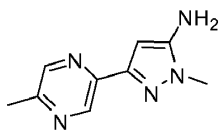


1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

25 Etapa A: Preparación de 3-oxo-3-(pirazin-2-il)propanonitrilo: A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 81,1 mg, 2,03 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió acetonitrilo (0,114 ml, 2,17 mmol), seguido de pirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,45 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con Et₂O (25 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl acuosa 2M (0,7 ml), después se extrajo con 10 % de MeOH/DCM (25 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un jarabe naranja (134 mg, 62,9 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,32 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H).

30 Etapa B: Preparación de 1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de 3-oxo-3-(pirazin-2-il)propanonitrilo (67,0 mg, 0,455 mmol) en EtOH (5 ml) se le agregó metilhidrazina (0,024 ml, 0,455 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas y después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un residuo pardo (33 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 176,2 (M+H).

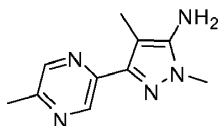
40 Intermedio P133



1-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

45 Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P107, sustituyendo isobutirato de metilo en la etapa A por 5-metilpirazina-2-carboxilato de metilo y propionitrilo por acetonitrilo para proporcionar 3-(5-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. En la etapa B, se reemplazó fenilhidrazina con metilhidrazina para proporcionar el pirazol del título. MS (apci) m/z = 190,2 (M+H).

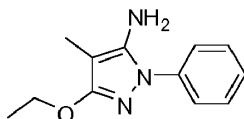
50 Intermedio P134



55 1,4-dimetil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Preparado mediante el método tal como se describe para el Intermedio P107, sustituyendo isobutirato de metilo en la etapa A por 5-metilpirazina-2-carboxilato de metilo y para proporcionar 2-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrilo. En la etapa B, se reemplazó fenilhidrazina con metilhidrazina para proporcionar el compuesto del título. MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

5

Intermedio P13510 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Una mezcla de 2-cianopropanoato de etilo (5,0 g, 46 mmol) y fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 110 °C durante 17 horas. El material bruto se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y trituró con EtOH frío y Et₂O. El sólido resultante se filtró, lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (3,4 g, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

15

Etapa B: Preparación de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (10,0 g, 52,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió K₂CO₃ (14,6 g, 106 mmol) y bromoetano (4,34 ml, 58,1) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 17 horas, la mezcla de reacción se trató con EtOAc y se lavó con agua (3 veces, para obtener el producto de N-alkilación) y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y concentró para dar el producto (5,35 g, 47 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

20

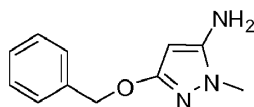
Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon mediante el método tal como se describe para el Intermedio P135, sustituyendo bromoetano por el haluro de alquilo o metansulfonato de alquilo apropiado.

25

Tabla 3:

N.º de Intermedio	Estructura	Datos
P200		MS (apci) m/z = 248,1 (M+H)
P201		MS (apci) m/z = 204,1 (M+H)
P202		MS (apci) m/z = 229,0 (M+H)
P203		MS (apci) m/z = 348,1 (M+H)
P204		MS (apci) m/z = 310,0 (M+H)
P205		MS (apci) m/z = 236,1 (M+H)
P206		MS (apci) m/z = 264,0 (M+H)

N.º de Intermedio	Estructura	Datos
P207		MS (apci) m/z = 260,1 (M+H)
P208		MS (apci) m/z = 274,1 (M+H)
P209		MS (apci) m/z = 304,1 (M+H)
P210		MS (apci) m/z = 262,1 (M+H)
P211		MS (apci) m/z = 362,0 (M+H)
P212		MS (apci) m/z = 304,1 (M+H)

Intermedio P136

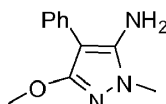
5

3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 5-amino-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: A una suspensión de 2-ciano-2-fenilacetato de etilo (2,56 g, 13,3 mmol) en EtOH (10 ml) se le agregó gota a gota metilhidrazina (1,09 ml, 19,9 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se filtró. El sólido resultante se lavó con EtOH frío (20 ml) y Et₂O (20 ml) para dar el producto deseado (2,10 g, 83,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,2 (M+H)

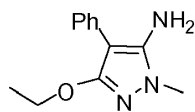
Etapa B: Preparación de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: Una suspensión de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3(2H)-ona (0,35 g, 3,1 mmol), cloruro de bencilo (0,43 g, 3,4 mmol) y K₂CO₃ (1,3 g, 9,3 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 70 °C durante 17 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-6 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, 25 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,0 (M+H)

20

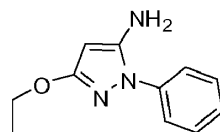
Intermedio P137**3-metoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina**

A una suspensión de 5-amino-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Etapa A de la preparación del Intermedio P136; 208 mg, 1,10 mmol) y K₂CO₃ (456 mg, 3,30 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota yodometano (172 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 33 % de EtOAc/hexanos para dar el pirazol del título (66,0 mg, 30,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

30

Intermedio P1385 3-etoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado tal como se describe en el Intermedio P137, reemplazando yodometano con yodoetano en la etapa B para proporcionar el compuesto del título. MS (apci) m/z = 218,2 (M+H).

10 **Intermedio P139**15 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

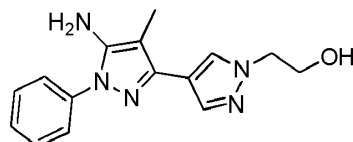
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 135, sustituyendo 2-cianoacetato de etilo por 2-cianoacetato de etilo en la etapa A. MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

20 Los compuestos de la tabla a continuación se prepararon según el método que se describe para el Intermedio P135, sustituyendo bromoetano por el haluro de alquilo, metansulfonato de alquilo o epóxido apropiado.

N.º de Intermedio	Estructura	MS (apci) m/z
P140		286,1 (M+H)
P141		303,1 (M+H)
P142		262,1 (M+H)
P143		402,2 (M+H)
P144		276,1 (M+H)
P145		363,1 (M+H)
P146		248,1 (M+H)
P147		248,1 (M+H)

NaNO₂ (1,50 g, 21,7 mmol) en agua (20 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió ácido acético (10 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución agitada de 2,3-dicianobutanoato de etilo (Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12, 3345 - 3356, 3,60 g, 21,7 mmol) en ácido acético (12 ml) y agua (18 ml) a 0°C. Después de agitación durante 1 hora, se añadió gota a gota hidróxido de amonio concentrado (50 ml) seguido de THF (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos/EtOAc 3:1) para dar el compuesto del título (2,95 g, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 198,9 (M+H).

Intermedio 154

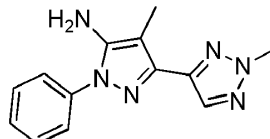


15 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-1'-il)etanol

Etapa A: Preparación de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 556, reemplazando 1-bromo-2-metoxietano con (2-bromoetoxi)(terc-butildimetilsilil)oxietano en la etapa A. MS (apci) m/z = 298,9 (M+H).

Etapa B: Preparación de de 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-1'-il)etanol: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109 usando 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un reemplazo para 2-metoxiacetato de metilo, y sustituyendo propionitrilo por acetonitrilo en la etapa A. MS (apci) m/z = 283,9 (M+H).

Intermedio 155

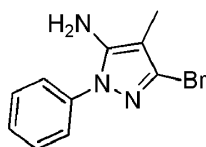


30 4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 14,2 mmol), K₂CO₃ (3,53 g, 25,5 mmol) y yoduro de metilo (3,54 ml, 56,7 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a 50 °C en nitrógeno durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título (0,780 g, 35 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 156,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109 usando 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo como un reemplazo para 2-metoxiacetato de metilo, y sustituyendo propionitrilo por acetonitrilo en la etapa A. MS (apci) m/z = 254,9 (M+H).

Intermedio 156

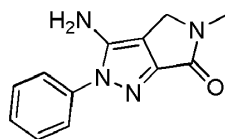


3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina:

A una solución agitada de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A, 1,00 g, 5,29 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió POBr₃ (2,27 g, 7,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DCM. Se añadió cuidadosamente solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/EtOAc 1:2) para dar el compuesto del título (0,23g, 17 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 251,8$ (M+H).

Intermedio 157



5

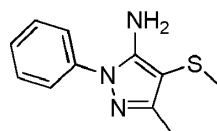
3-amino-5-metil-2-fenil-4,5-dihidropirrololo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

10 Etapa A: Preparación de 5-amino-4-((metilamino)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 5-amino-4-formil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Heterocyclic Chemistry*, **2010**, 47, p. 287-291, 142 mg, 0,548 mmol) en DCM (3 ml) se añadió MeNH₂ 2,0 M en THF (0,822 ml, 1,64 mmol). Se agregaron dos gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió MeOH (0,4 ml) seguido de NaBH₄ (31 mg, 0,82 mmol) en porciones. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El bruto se usó en el siguiente Etapa sin purificación adicional. MS (apci) $m/z = 275,0$ (M+H).

20 Etapa B: Preparación de 3-amino-5-metil-2-fenil-4,5-dihidropirrololo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona: A una solución agitada de 5-amino-4-((metilamino)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (bruto, 65 mg, 0,24 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se añadió NaOH 2 N (0,24 ml, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua. El pH se ajustó hasta 4-5 usando HCl 1 N. El agua se evaporó a presión reducida. Se disolvió el ácido bruto (58 mg) en DMF (3 ml). Et₃N (66 μ l, 0,47 mmol) se añadió seguido de EDCI (90 mg, 0,47 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (15 mg, 28 %) como un sólido blanco. MS (apci) $m/z = 228,9$ (M+H).

Intermedio 158

30

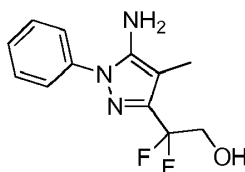


3-metil-4-(metiltio)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

35 Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con acetato de etilo y reemplazando acetonitrilo con 2-(metiltio)acetonitrilo en la etapa A para proporcionar el producto como un aceite pardo. MS (apci) $m/z = 220,1$ (M+H).

Intermedio 159

40

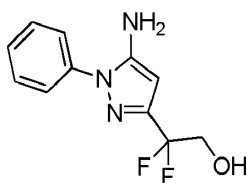


2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoroetanol

45 Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P111, reemplazando acetonitrilo con propionitrilo y reemplazando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo con 2,2-difluoro-3-hidroxipropanoato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. MS (apci) $m/z = 254,1$ (M+H).

Intermedio 160

50

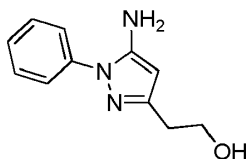


2-(5-amino-1-phenyl-1H-pirazol-3-yl)-2,2-difluoroetanol

- 5 Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P111, reemplazando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo con 2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido. MS (apci) $m/z = 240,0$ (M+H).

Intermedio 161

10

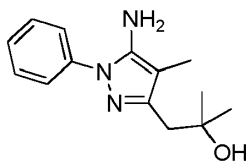


2-(5-amino-1-phenyl-1H-pirazol-3-yl)etanol

- 15 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Intermedio P111, reemplazando 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo con 3-hidroxiopropanoato de metilo en la etapa A. MS (apci) $m/z = 204,1$ (M+H).

Intermedio 162

20



1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-yl)-2-metilpropan-2-ol

- 25 Etapa A: Preparación de 3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo: A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (100 ml, 100 mmol) en THF (100 ml) en N_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió acetato de etilo (9,74 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió acetona (8,81 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se inactivó con HCl (2M acuoso, 70 ml, 140 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (150 ml, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml, 2 veces), se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo (12,8 g, 88 % de rendimiento). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 4,18 (q, 3H), 2,49 (s, 2H), 1,29 (m, 9H).

- 35 Etapa B: Preparación de 5-hidroxi-5-metil-3-oxohexanonitrilo: A una solución de propionitrilo (1,77 ml, 30,5 mmol) en THF (100 ml) en N_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF) (27,9 ml, 27,9 mmol). Se agitó 1 hora, después se añadió 3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (1,86 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, después se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 horas, después se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con Et_2O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa básica se neutralizó con HCl (6M acuoso, 4,5 ml), después se extrajo con Et_2O (75 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido (1,24 g, 63 % de rendimiento). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 3,54 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

- 45 Etapa C: Preparación de 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-yl)-2-metilpropan-2-ol: A una suspensión de fenilhidrazina (0,793 ml, 7,99 mmol) y HCl (5-6M en $iPrOH$, 1,60 ml, 7,99 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió una solución de 5-hidroxi-2,5-dimetil-3-oxohexanonitrilo (1,24 g, 7,99 mmol) en EtOH (25 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 17 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml), se extrajo $MeOH/DCM$ 10:90 (25 ml, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron. Se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-75 % de acetona/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (1,13 g, 58 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 246,1$ (M+H).

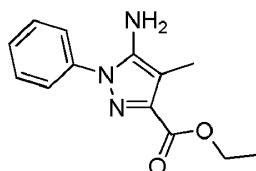
50

Los siguientes intermedios de pirazol se prepararon de acuerdo con el método usado para la preparación del

Intermedio 162, Etapas B y C, usando el material de partida adecuado. Para la preparación de los Intermedios 168 y 169, el material de partida (adquirido de Oakwood) era una mezcla de diastereómeros cis y trans.

N.º de Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
163		1-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol	232,1 (M+H)
164		(S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	232,1 (M+H)
165		(S)-1-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	218,1 (M+H)
166		(R)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	232,1 (M+H)
167		(R)-1-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol	218,1 (M+H)
168		3-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)ciclobutanol	244,1 (M+H)
169		3-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)ciclobutanol	230,1 (M+H)

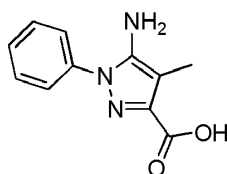
5 Intermedio 170



10 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con oxalato de dietilo y reemplazando acetonitrilo con propionitrilo en la etapa A para proporcionar el producto como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

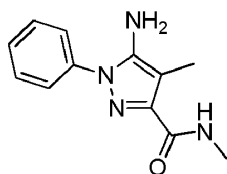
15 Intermedio 171



Ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

- 5 A una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 170, 1,52 mg, 6,21 mmol) en THF (12 ml) y MeOH (6 ml) se añadió LiOH (2M ac., 9,31 ml, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, después se concentró parcialmente a presión reducida, después se neutralizó con HCl 6M (3,2 ml), se extrajo con MeOH/DCM 10:90 (25 ml, 3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,3 g, 96 % de rendimiento) MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

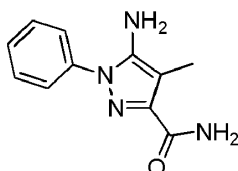
Intermedio 172



- 15 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 171, 223 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió DIEA (0,71 ml, 4,10 mmol), clorhidrato de metanamina (138 mg, 2,05 mmol), DMF (2 ml) y después HATU (428 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y después se concentró parcialmente a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (182 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 231,1 (M+H).

Intermedio 173

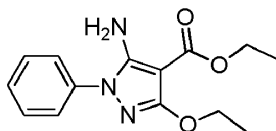


- 30 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,757 mmol) en H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y neutralizó mediante la adición de NaOH acuoso (2M, 11 ml), después se extrajo 10 % de MeOH/DCM (10 ml, 5 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (151 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 239,1 (M+Na).

Intermedio 174

40



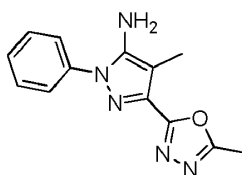
5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 45 Etapa A: Preparación de 2-cianomalonato de dietilo: A una suspensión de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 499 mg, 12,49 mmol) en THF (100 ml) en N₂ a 0 °C se añadió malonato de dietilo (1,90 ml, 12,49 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se enfrió hasta 0 °C

y se añadió bromuro ciánico (5M en MeCN, 2,5 ml, 12,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, después se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con Et₂O (50 ml). La fase acuosa se neutralizó con HCl (2M ac., 3 ml), después se extrajo con DCM (50 ml, 2 veces). Los extractos de DCM combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un aceite amarillo (837 mg, 36 % de rendimiento). RMN 1H (CDCl₃) δ 4,46 (s, 1H), 4,35 (q, 4H), 1,35 (t, 6H).

Etapa B: Preparación de 5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P135, reemplazando 2-cianopropanoato de etilo con 2-cianomalonato de dietilo en la etapa A para proporcionar el producto como un jarabe pardo (400 mg, 32 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 276,1 (M+H).

Intermedio 175

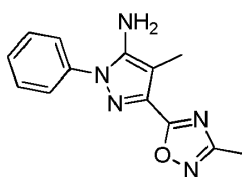


15 4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparación de N'-acetil-5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida: A una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 171, 93 mg, 0,428 mmol) en DCM (5 ml) y DIEA (0,149 ml, 0,856 mmol) se añadió carbonocloridato de isobutilo (0,061 ml, 0,471 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió acetohidrazida (48 mg, 0,642 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo DCM (10 ml, 2 veces), se secó (MgSO₄), filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido amarillo pálido (119 mg, 101 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 274,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Una mezcla de N'-acetil-5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida (117 mg, 0,428 mmol) y POCl₃ (0,5 ml) se calentó en un tubo de presión hasta 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc (5 ml), después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (15 ml, 2 veces), se secó (MgSO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-75 % de acetona/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19,6 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

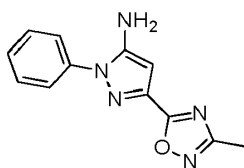
Intermedio 176



35 4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

40 A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 36 mg, 0,897 mmol) en THF (5 ml) en N₂ se añadió N-hidroxiacetimidamida (66 mg, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 170, 200 mg, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió más NaH (60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,449 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas, después se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo DCM (15 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-50 % de acetona/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (84 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

Intermedio 177

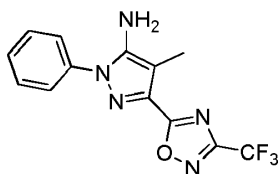


3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

5 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Intermedio 176, reemplazando 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo con 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Nanjing Chemlin Chemical Co.) para proporcionar el producto como un sólido tostado (83 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 242,1 (M+H).

Intermedio 178

10



4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina

15

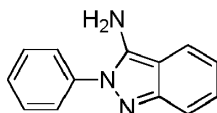
Etapa A: Preparación de 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida: A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (5,45 g, 78,4 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió NaOMe (25 % en peso de solución en MeOH, 17,9 ml, 78,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se filtró y el sólido se lavó con MeOH. El filtrado se enfrió hasta 0 °C y después se burbujeó gas de 2,2,2-trifluoroacetonitrilo (7,45 g, 78,4 mmol) en la solución durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar después hasta temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se concentró a presión reducida hasta 50 ml y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró, se volvió a suspender en MeOH frío y se filtró. El filtrado se concentró, se volvió a suspender nuevamente en MeOH frío y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto como un sólido blanco ceroso (6,7 g, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (CD₃CN) δ 8,32 (s, 1H), 5,25 (s a, 2H). RMN ¹⁹F (CD₃CN) δ -71,8 (s).

25

Etapa B: Preparación de 4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 356 mg, 0,897 mmol) en THF (5 ml, 0,815 mmol) en N₂ se añadió 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida (115 mg, 0,897 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron tamices moleculares de 4A en polvo (200 mg) y 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Intermedio 170; 200 mg, 0,815 mmol) y se calentaron hasta reflujo. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas, después se filtró y diluyó con H₂O (15 ml), se extrajo DCM (25 ml, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 0-50 % de acetona/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 310,1 (M+H).

35

Intermedio 179



40

2-fenil-2H-indazol-3-amina

Etapa A: Preparación de 1-(2-yodofenil)-2-fenildiazeno: A una solución de 2-yodoanilina (1,00 g, 4,57 mmol) en ácido acético (46 ml) se añadió nitrosobenceno (0,880 g, 8,22 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se trató lentamente con NaHCO₃ saturado hasta que se hizo básica. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado y se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró y concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo (0,880 g, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23-7,39 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,1 (t, 1H).

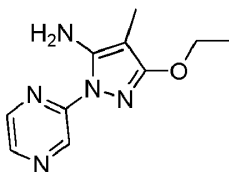
50

Etapa B: 2-(fenildiazenil)benzonitrilo: A una solución de 1-(2-yodofenil)-2-fenildiazeno (0,44 g, 1,4 mmol) en 1-propanol (14 ml) se añadió CuCN (0,900 g, 10,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido recogido se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado combinado y los

lavados se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo-naranja que se secó al vacío (0,280 g, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,03-8,06 (m, 2H), 7,88 (dd, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 4H).

5 Etapa C: 2-fenil-2H-indazol-3-amina: Una mezcla de 2-(fenildiazenil)benzonitrilo (0,28 g, 1,35 mmol) y dihidrato de SnCl₂ (0,562 ml, 6,76 mmol) en EtOH (14 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y agua y se filtró. La capa acuosa se retiró y la capa de EtOAc se lavó con agua. Las fracciones acuosas combinadas se basificaron con NaHCO₃ saturado y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido púrpura que se secó al vacío (0,241 g, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,69 (d, 2H), 7,52-7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,28 (s a, 2H).

Intermedio 180



15

3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

20 Etapa A: 5-amino-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona: A una mezcla de 2-hidrazinilpirazina (0,551 g, 5,00 mmol) y 2-cianopropanoato de etilo (0,669 g, 5,00 mmol) en EtOH abs. (10 ml) se añadió NaOEt 3M en EtOH (0,167 ml, 0,501 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 64 horas. La mezcla se concentró y el sólido amarillo-pardo residual se trató con EtOAc (30 ml) y se sometió a ultrasonidos. La suspensión tostada resultante se agitó vigorosamente durante 8 horas. El sólido se recogió a través de filtración al vacío, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo tostado claro (682 mg, 71 %). RMN ¹H (DMSO d₆) δ 10,3 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 6,55 (s, 2H), 1,71 (s, 3H).

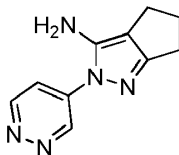
25

30 Etapa B: 3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: Una mezcla de 5-amino-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona (382 mg, 2,00 mmol) y K₂CO₃ en polvo (552 mg, 4,00 mmol) en DMF seco (3,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromoetano (229 mg, 2,10 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O frío (12 ml), se dejó alcanzar temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron sobre MgSO₄ y carbono activado. La solución seca se diluyó con y [sic] volúmenes iguales de hexanos y se filtró a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ eluyendo con 50 % de EtOAc-hexanos. El filtrado se concentró y el sólido amarillo residual se lavó con hexanos (3 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro (195 mg, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,50 (s a, 2H), 4,33 (q, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

35

Intermedio 181

40

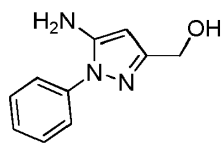


2-(piridazin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

45 Una suspensión de bromhidrato de 4-hidrazinilpiridazina (0,368 g, 1,93 mmol) en EtOH absoluto (5 ml) se trató con 2-oxociclopentanocarbonitrilo (0,191 g, 1,75 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un sólido naranja. El sólido se suspendió en NaOH 1M y se agitó durante 10 minutos. El sólido se recogió, se lavó exhaustivamente con H₂O y Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo tostado (.323 g, 92 %). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

50

Intermedio 182

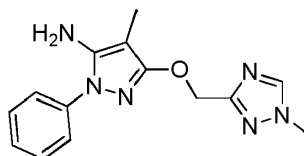


(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol

5 Etapa A: 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetato de etilo: Una mezcla de 2-hidroxiacetato de etilo (3,00 g, 28,8 mmol), TBDMS-C1 (5,21 g, 34,6 mmol) e imidazol (2,55 g, 37,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de SiO₂ eluyendo con 10 % de EtOAc-hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,12 g, 65 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,12 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,18 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

10 Etapa B: (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol: Una solución de acetonitrilo (0,526 ml, 10,1 mmol) en THF seco (20,4 ml, 9,16 mmol) se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota nBuLi 2,5M en hexanos (4,21 ml, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetato de etilo (2,00 g, 9,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se concentró. La mezcla acuosa residual se acidificó hasta pH=5 y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron. El aceite pardo residual se disolvió en MeOH (23 ml) y se añadió fenilhidrazina (0,907 ml, 9,14 mmol). La mezcla se trató con HCl concentrado (3,81 ml, 45,7 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla se concentró y el residuo se dividió en H₂O y CH₂Cl₂. La mezcla se filtró y la capa orgánica se retiró del filtrado. La porción acuosa se lavó con CH₂Cl₂ y se trató con NaHCO₃ saturado hasta que se hizo básica. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando elución de gradiente 70-100 % de EtOAc/hexanos seguido de 0-5 % de MeOH/EtOAc. Los grupos del producto se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (0,760 g, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 190,1 (M+H).

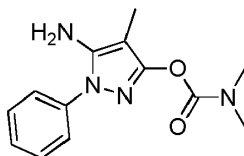
Intermedio 183



30 4-metil-3-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

El compuesto del título se preparó por el método tal como se describe para el Intermedio P135, sustituyendo bromoetano por clorhidrato de 3-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol. El producto se aisló como un jarabe oro (110 mg, 27 %). MS (apci) m/z = 285,1 (M+H).

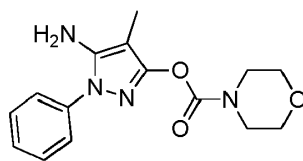
Intermedio 184



40 Dimetilcarbamato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo

Una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A, 0,378 g, 2,00 mmol) y K₂CO₃ en polvo (0,553 g, 4,00 mmol) en DMF seco (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (0,206 ml, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió en H₂O frío (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron sobre MgSO₄ y filtraron a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ (elución de EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título como un jarabe oro claro (.507 g, 97 %). MS (apci) m/z = 261,1 (M+H).

Intermedio 185

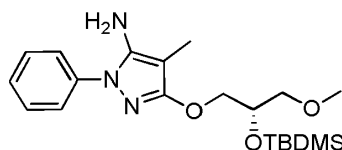


Morfolina-4-carboxilato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo

5 El compuesto del título se preparó usando cloruro de morfolina-4-carbonilo en el procedimiento descrito para dimetilcarbamato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (Intermedio **184**). El compuesto se aisló como una cera amarilla clara (0,285 g, 47 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,66-3,78 (m, 8H), 3,57 (s a, 2H), 1,85 (s, 3H).

Intermedio 186

10



(S)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

15

Etapa A: (S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-3-metoxipropan-2-ol: Una mezcla de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (P135, Etapa A, 1,21 g, 6,40 mmol) y K₂CO₃ en polvo (1,77 g, 12,8 mmol) en DMF seco (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió (S)-2-(metoximetil)oxirano (0,622 ml, 6,72 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en H₂O frío (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de un tapón de SiO₂ con una capa de MgSO₄ eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (701 mg, 40 %). MS (apci) m/z = 278,1 (M+H).

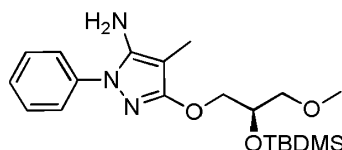
20

25 Etapa B: (S)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una solución de TBDMS-Cl (725 mg, 4,81 mmol) e imidazol (390 mg, 5,72 mmol) en DMF seco (7,0 ml) se añadió (S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-3-metoxipropan-2-ol (635 mg, 2,29 mmol) en DMF seco (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se añadió a H₂O (70 ml), se mezcló durante 5 minutos y se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces) y se secaron sobre MgSO₄. La solución seca se filtró a través de un tapón de SiO₂ tapado con una capa de MgSO₄ (elución de Et₂O). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro que se secó al vacío (940 mg, 105 %). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,57 (s a, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

30

Intermedio 187

35



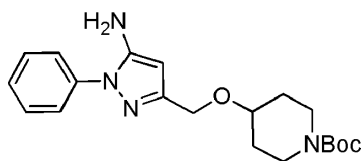
(R)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

40

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para (S)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 186) sustituyendo (S)-2-(metoximetil)oxirano con (R)-2-(metoximetil)oxirano en la etapa A. El producto se obtuvo como un jarabe incoloro (921 mg, 38 % durante 2 Etapas). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,57 (s a, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

45

Intermedio 188



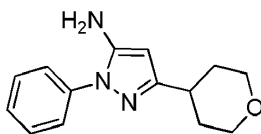
4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Etapa A: 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,94 mmol) en THF seco (25 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió KOtBu (1,12 g, 9,94 mmol). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (1,65 ml, 14,9 mmol). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La mezcla se dividió entre H₂O y EtOAc, se mezcló y la capa orgánica se retiró. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El aceite amarillo espeso residual se purificó por cromatografía de sílice usando una elución de gradiente 10-25 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,967 g, 34 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,22 (q, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (t, 3H).

15 Etapa B: 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución de diisopropilamina (1,08 ml, 7,74 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente nBuLi 2,5M en hexanos (2,96 ml, 7,41 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió acetonitrilo (0,404 ml, 7,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,967 g, 3,37 mmol) en THF (2,5 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se concentró. La mezcla acuosa residual se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar la ciano-cetona bruta como un aceite amarillo que se usó inmediatamente en la próxima etapa.

25 Etapa C: 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: El aceite bruto obtenido en la etapa B se disolvió en EtOH (17 ml) y se añadió fenilhidrazina (0,396 ml, 3,99 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 60 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y agua, se mezcló y la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces) y las porciones de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía en sílice usando una elución de gradiente 10-100 % de EtOAc/hexanos. Las fracciones del producto agrupadas se concentraron y el aceite amarillo-naranja residual se volvió a purificar por HPLC de fase inversa usando un gradiente 0-100 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título como una espuma anaranjada (0,264 g, 21 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 373,2 (M+H).

Intermedio 189



1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

40 Etapa A: 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo: Una solución 1M de LHMDs en THF seco (26,3 ml, 26,3 mmol) se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota acetonitrilo (1,43 ml, 27,5 mmol) durante 2 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y se añadió una solución de tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (3,41 ml, 25,0 mmol) en THF seco (12 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, el baño de hielo seco se retiró y la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H₂O frío (250 ml) y se extrajo con Et₂O (3 veces). La porción acuosa se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota HCl 6M hasta pH=3 (comenzando pH=12). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄. La solución eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,52 g, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,99-4,06 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 4H).

55 Etapa B: 1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina: A una solución de 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrilo (2,30 g, 12,8 mmol) en EtOH absoluto (35 ml) se añadió clorhidrato de fenilhidrazina (2,21 g, 15,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó mediante TLC (5 horas). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre H₂O (75 ml) y EtOAc (40 ml). Se añadió NaOH 2M hasta pH=5 con mezcla vigorosa, la capa orgánica se retiró y la capa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fracciones de EtOAc combinadas se lavaron con H₂O y NaCl saturado. La solución se diluyó con un volumen igual de hexanos, se secó sobre MgSO₄/carbono activado y se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con 50 % de EtOAc-

hexanos. El filtrado se concentró para dar un jarabe oro. El jarabe se trató con Et₂O y se agitó hasta que se formó una suspensión granular y fina. El sólido se recogió, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,01 g, 65 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,52 (dt, 2H), 2,86 (m, 1H) 1,73-1,93 (m, 4H).

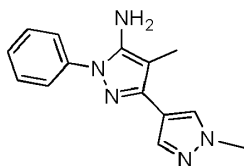
5

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método usado para la preparación de 1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (Intermedio 189) usando acetonitrilo o propiononitrilo en la etapa A junto con el éster adecuado.

N.º de intermedio	Estructura	Datos
190		MS (apci) m/z = 343,1 (M+H)
191		MS (apci) m/z = 258,0 (M+H)
192		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,62 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,91 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
193		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,60 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,67 (s a, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
194		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,45-7,56 (m, 4H), 7,35 (t, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 3,88 (dt, 2H), 3,62 (s a, 2H), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,11 (s, 3H).
195		MS (apci) m/z = 343,2 (M+H)
196		MS (apci) m/z = 343,2 (M+H)
197		MS (apci) m/z = 329,2 (M+H)
198		MS (apci) m/z = 329,2 (M+H)

10

Intermedio 199

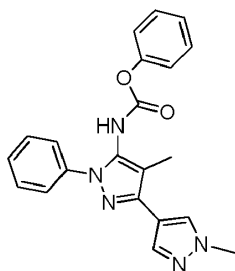


1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo

- 5 Etapa A: 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A un matraz de tres bocas de 3000 ml se añadió 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (100 g, 694 mmol), seguido de EtOH de prueba 200 anhidro (694 ml) para obtener una solución amarillenta transparente. La reacción se enfrió en un baño de hielo hasta 5 °C y después se añadió gota a gota metilhidrazina (35,8 ml, 680 mmol). Se observó una exotermia vigorosa durante la adición de hidrazina y la temperatura se mantuvo por debajo de 12 °C controlando la velocidad de adición. Después que se completó la adición de hidrazina, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró en un evaporador giratorio hasta un aceite naranja bruto. El bruto se absorbió en DCM y se volvió a concentrar, después se sometió a alto vacío durante 2 días para proporcionar un aceite naranja tostado. LC/MS y RMN ¹H mostraron 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (106 g, 99,1 %) esencialmente puro.
- 10
- 15 Etapa B: 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo: A un matraz de fondo redondo de 5 litros y cuatro bocas ajustado con un agitador de varillas y embudo de adición se cargó LHMDs (1444 ml, 1444 mmol) (1,0M en THF). La solución se enfrió en un baño de acetona/hielo seco primero (temperatura interna de -79 °C) en nitrógeno, seguido de la adición lenta de propionitrilo (103 ml, 1444 mmol) a través de un embudo de decantación. La mezcla se agitó a -80 °C durante 90 minutos. Después se introdujo gota a gota una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (106 g, 688 mmol) en THF anhidro (500 ml) a través de un embudo de adición (tiempo de adición: alrededor de 45 minutos; la temperatura interna durante la adición permaneció por debajo de -76 °C). Después que se completó la adición, la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se depositó un vidrio naranja sobre el fondo del matraz. Los orgánicos se decantaron y el vidrio se disolvió en agua caliente. La mezcla se lavó con éter (1000 ml, 3 veces). Después se le ajustó el pH a la fase acuosa hasta 5 (papel de pH) usando HCl concentrado y solución de bicarbonato saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (1000 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo como un aceite ámbar (92 g, 82 %). MS (apci) m/z = 162,1 (M-H).
- 20
- 25
- 30 Etapa C: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina: Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3L se cargó con 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (60 g, 368 mmol), etanol anhidro absoluto (1000 ml) y clorhidrato de fenilhidrazina (58 g, 404 mmol) a temperatura ambiente para formar una suspensión amarillenta. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de agua y se sometió a reflujo (usando un manto de calentamiento) durante la noche. La reacción se concentró y se añadió NaOH 1M (1 l) y el sólido se deshizo y recogió. El sólido se lavó con agua y hexanos. Se precipitó un segundo cultivo en el filtrado y se recogió. Los sólidos combinados se precipitaron y trituraron con éter (500 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó al aire al vacío para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (93 g, 100 %).
- 35
- 40 Etapa D: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Un matraz de fondo redondo de 3 L se cargó con 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) y EtOAc (1000 ml) para obtener una solución pardusca transparente. A esto se añadió NaOH (2M ac) (500 ml) en una porción para obtener una mezcla turbida (tanto la capa acuosa como la orgánica eran transparentes pero se observó un precipitado entre las dos capas). Después de 3 minutos, se añadió carbonocloridato de fenilo (74,29 ml, 592,2 mmol) lentamente a exotermia de temperatura ambiente hasta 33 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más carbonocloridato de fenilo (10 ml). Después de 30 minutos se separaron los orgánicos, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 75 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (60 g, 81,4 %).
- 45

Intermedio 200

50

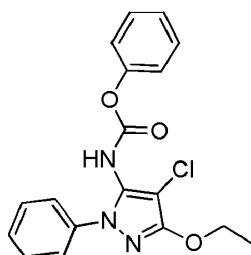


1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo

Un matraz de fondo redondo de 3 L se cargó con 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) y EtOAc (1000 ml) para obtener una solución pardusca transparente. A esto se añadió NaOH (2M ac.) (500 ml) en una porción para obtener una mezcla turbida (la capa acuosa y la orgánica eran transparentes pero se observó un precipitado entre las dos capas). Después de 3 minutos, se añadió carbonocloridato de fenilo (74,29 ml, 592,2 mmol) lentamente a temperatura ambiente (la temperatura de la mezcla de reacción aumentó hasta 33 °C durante la adición). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más carbonocloridato de fenilo (10 ml). Después de 30 minutos se separaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 75 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (60 g, 81,4 %).

Intermedio 201

15

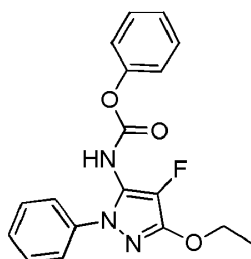
(4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

Etapa A: Preparación de (3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una suspensión de 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio P139, 169 mg, 0,832 mmol) en EtOAc (5 ml) a 0 °C se añadió solución de NaOH acuoso 2,0 M (1,25 ml, 2,50 mmol), seguido de la adición gota a gota de carbonocloridato de fenilo (0,178 ml, 1,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se separó en fases. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos/EtOAc 6:1) para dar el compuesto del título (219 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de (4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (92 mg, 0,28 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridinio (7,2 mg, 0,028 mmol) en DCM (2 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (42 mg, 0,31mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título (76 mg, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 358,1 (M+H).

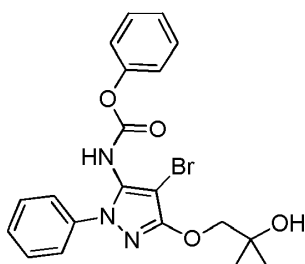
Intermedio 202

35

(3-etoxi-4-fluoro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 167, Etapa B usando 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo como un reemplazo para 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo.

Intermedio 203



(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

5 Etapa A: Preparación de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P1, reemplazando 4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo con 2-cianoacetato de etilo, y sustituyendo fenilhidrazina por clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de etilo. MS (apci) m/z = 176,0 (M+H).

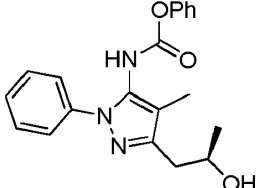
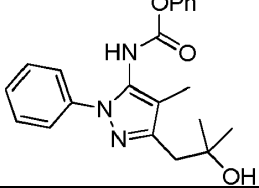
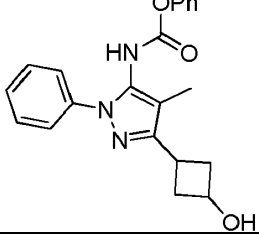
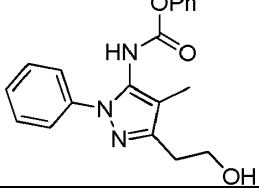
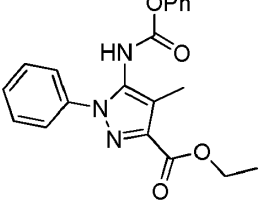
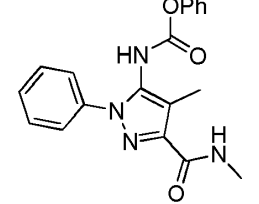
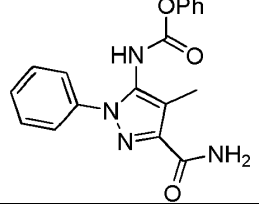
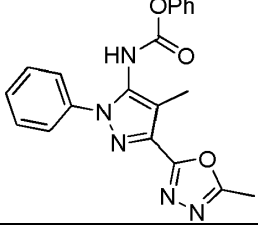
10 Etapa B: Preparación de 1-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: Una mezcla de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (0,330 g, 1,88 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,143 g, 1,98 mmol) y K₂CO₃ (0,521 g, 3,77 mmol) en DMA (5 ml) se calentó a 80°C durante 3 días. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de SiO₂ eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título. MS (apci) m/z = 248,1 (M+H).

15 Etapa C: Preparación de (3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 201, Etapa A usando 1-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol como un reemplazo para 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

20 Etapa D: Preparación de (4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 201, Etapa B usando *N*-bromosuccinimida como un reemplazo para *N*-clorosuccinimida, y sustituyendo (3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo por 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. MS (apci) m/z = 446,1 (M+H).

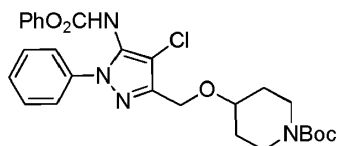
25 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método descrito para la preparación del Intermedio 200, usando el intermedio de amino pirazol adecuado:

N.º de Intermedio	Estructura	Nombre	Datos
204		3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 366,1 (M+H).
205		3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 374,1 (M+H).
206		3-(2-hidroxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo	MS (apci) m/z = 352,1 (M+H).

N.º de Intermedio	Estructura	Nombre	Datos
207		3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (R)-fenilo	MS (apci) m/z = 352,1 (M+H).
208		3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 366,2 (M+H).
209		3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).
210		3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 338,1 (M+H).
211		4-metil-5-(fenoxicarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	MS (apci) m/z = 366,1 (M+H).
212		4-metil-3-(metilcarbamoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 351,1 (M+H).
213		3-carbamoil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 337,1 (M+H).
214		(4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 376,1 (M+H).

N.º de Intermedio	Estructura	Nombre	Datos
215		4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 376,1 (M+H).
216		4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 430,1 (M+H).
217		4-(5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS (apci) m/z = 463,3 (M+H)
218		(4-metil-1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 378,2 (M+H)
219		(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,56-7,64 (m, 4H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (s a, 2H), 6,71 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H) 2,46 (s, 3H)
220		(4-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,20 (s a, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,74 (s a, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 2,45 (s, 3H) 2,34 (s, 3H)
221		(3-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 7,06-7,56 (m, 9H), 6,75 (s a, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,04 (d, 2H) 3,89 (t, 2H), 2,20-2,39 (m, 4H), 2,28 (s, 3H)

N.º de Intermedio	Estructura	Nombre	Datos
222		2-(4-metil-5-((fenoxi carbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 463,2 (M+H)
223		2-(4-metil-5-((fenoxi carbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 463,2 (M+H)
224		2-(5-((fenoxicarbonil) amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)
225		2-(5-((fenoxicarbonil) amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)
226		4-((5-((fenoxicarbonil) amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS (apci) m/z = 493,2 (M+H)
227		(3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	MS (apci) m/z = 310,1 (M+H)

Intermedio 228

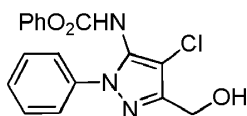
5

4-((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-

il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

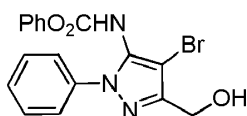
10 A una suspensión de 4-((5-(fenoxicarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 226, 98,5 mg, 0,200 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridinio (PPTS) (5,03 mg, 0,020 mmol) y *N*-clorosuccinimida (40,1 mg, 0,300 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 8 días. La mezcla se diluyó con agua y CH_2Cl_2 , la capa orgánica se separó y el acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (2 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice usando una elución de gradiente 30-40 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (73,5 mg, 70 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 527,2$ (M+H).

Intermedio 229

(4-cloro-3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

Preparado a partir de 3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 227) usando el procedimiento detallado para la preparación de 4-((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 228). En este caso, se aisló el compuesto como sólido blanco (108 mg, 28 %). MS (apci) $m/z = 344,0$ (M+H).

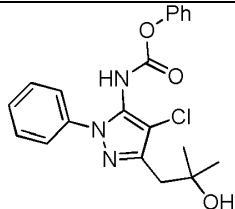
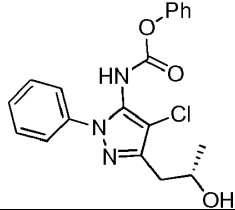
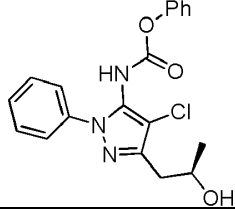
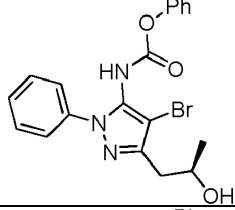
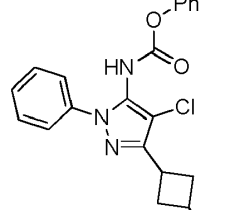
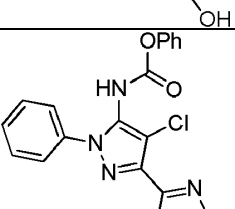
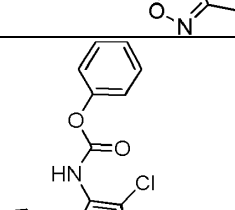
Intermedio 230

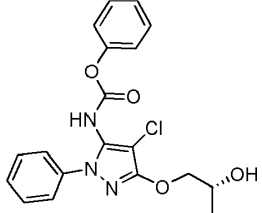
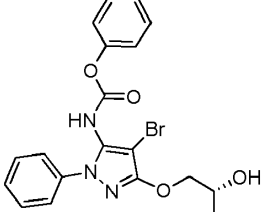
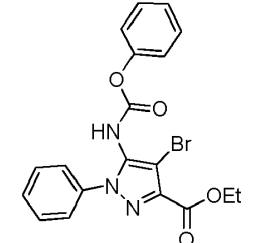
(4-bromo-3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo

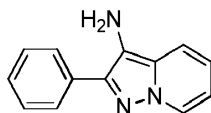
A una suspensión de 3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 227, 100 mg, 0,323 mmol) en CH_2Cl_2 (1,6 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridinio (PPTS) (8,12 mg, 0,0323 mmol) y *N*-bromosuccinimida (86,3 mg, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se lavó brevemente con CH_2Cl_2 y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (48,5 mg, 39 %). MS (apci) $m/z = 388,0$ (M+H).

Los siguientes intermedios de pirazol se realizaron de acuerdo con los métodos descritos para la preparación del Intermedio 228, 229 o 230.

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
231		(4-cloro-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	358,1 (M+H)
232		(4-bromo-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	402,2 (M+H)
233		(4-cloro-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	394,1 (M+H)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
234		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	386,1 (M+H)
235		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-propil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de (S)-fenilo	372,1 (M+H)
236		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-propil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de (R)-fenilo	372,1 (M+H)
237		(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-propil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de (R)-fenilo	416,0 (M+H)
238		(4-cloro-3-(3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	384,1 (M+H)
239		4-cloro-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo	396,0 (M+H)
240		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	446,1 (M+H)

Intermedio	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
241		(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	388,1 (M+H)
242		(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo	433,0 (M+H)
243		4-bromo-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	430,0 (M+H)

Intermedio 244

5

2-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina

Etapa A: 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo: A una solución de yoduro de 1-aminopiridinio (2,22 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (1,93 g, 14,0 mmol) y 3-fenilpropiolato de etilo (3,30 ml, 20,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se vertió en agua fría (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de Celite® envasado, enjuagando con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se retiró y se lavó con H₂O (4 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El aceite rojo-naranja oscuro residual se purificó por cromatografía de sílice usando una elución de gradiente 10-50 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,75 g, 65,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 267,0 (M+H).

10

Etapa B: Clorhidrato del ácido 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico: A una solución de 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (1,72 g, 6,46 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió NaOH 2M (16,1 ml, 32,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y la suspensión resultante se recogió a través de filtración de vacío. La torta del producto se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido oro (1,69 g, 95,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 195,2 ((M+H)-CO₂).

20

Etapa C: 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina: Una mezcla de clorhidrato del ácido 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (1,00 g, 3,64 mmol) en ácido polifosfórico (41,6 ml, 364 mmol) se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla gelatinosa resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua helada (150 ml). La mezcla se agitó hasta que se comenzó a formar una suspensión granular. La suspensión se transfirió a agua (350 ml) y la mezcla se agitó hasta dar como resultado una suspensión granular fina. El sólido se recogió a través de filtración de vacío, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (0,84 g, 118 %) que se usó directamente en la próxima etapa. MS (apci) m/z = 195,2 (M+H).

25

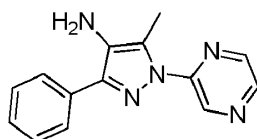
30

Etapa D: 3-nitroso-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina: A una solución de 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina (0,84 g, 2,85 mmol) en ácido acético (2,85 ml, 51,4 mmol) se añadió NaNO₂ (0,295 g, 4,28 mmol) en agua (1,43 ml) gota a gota durante 10 minutos (se observó burbujeo vigoroso). La mezcla se agitó durante 20 horas y se inactivó con hielo. La

suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente y el sólido se recogió a través de filtración de vacío. El sólido recogido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde oscuro (0,380 g, 59,6 %). MS (apci) m/z = 224,1 (M+H).

- 5 Etapa E: 2-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-amina: A una mezcla de 3-nitroso-2-fenilpirazolo[1,5-a]piridina (0,380 g, 1,70 mmol) y polvo de Zn (0,557 g, 8,51 mmol) en EtOH (3,81 ml) se añadió HCl concentrado (0,156 ml, 1,87 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y la torta de Zn se lavó con MeOH. El filtrado combinado y los lavados se concentraron y el residuo se dividió entre agua y DCM. La capa orgánica se retiró y la porción acuosa se trató con NaHCO₃ saturado para alcanzar pH = 10, La mezcla se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo (0,304 g, 85,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 210,1 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (d, 1H), 7,91(d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,38 (t, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,64 (t, 1H), 3,21 (s a, 2H).

15 Intermedio 245

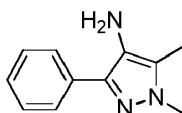


20 5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-amina

- 20 Etapa A: 2-(5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazina. A una solución de 2-hidrazinilpirazina (0,485 g, 4,40 mmol) en HOAc (6 ml) se añadió (2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (0,765 g, 4,00 mmol) en pequeñas porciones durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 5 minutos y la suspensión anaranjada clara resultante se agitó a 60 °C durante 6 horas. Se añadió EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas adicionales. La suspensión verde oscuro resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml). La suspensión verde se agitó durante 1 hora y el sólido se recogió a través de filtración de vacío. El sólido recogido se lavó con H₂O y se secó al vacío. El sólido se suspendió en EtOH (25 ml) y se añadió HCl concentrado (500 µl). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O frío (75 ml). La mezcla se trató con NaOH 1M hasta pH=7 y se extrajo con Et₂O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre MgSO₄. La solución seca se filtró a través de Celite® envasado y se concentró. El sólido verde-amarillo residual se purificó en una columna SiO₂ usando elución de gradiente en Etapas (25 % de CH₂Cl₂, 50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido turquesa (325 mg, 31 %). MS (apci) m/z = 266,1 (M+H).

- 35 Etapa B: 5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-amina. A una mezcla de 2-(5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazina (325 mg, 1,04 mmol) y polvo de Zn (340 mg, 5,21 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió HCl concentrado (95,5 µl, 1,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después a 65 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® envasado eluyendo con MeOH. El eluyente se concentró, y el residuo se trató con H₂O y se mezcló. La suspensión anaranjada resultante se trató con HCl 2M hasta pH=1 y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 veces). La porción acuosa se trató con NaOH 2M hasta pH=8 y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaCl saturado y se secaron sobre MgSO₄/carbono activado. La solución se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc. El eluyente se concentró para dar el compuesto del título como una cera amarilla clara (33 mg, 13 %). MS (esi) m/z = 252,2 (M+H).

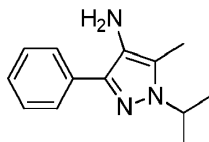
45 Intermedio 246



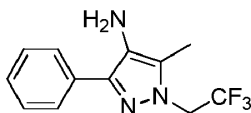
50 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

- 55 Etapa A: 1,5-dimetil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol: A una solución de metilhidrazina (0,484 g, 10,5 mmol) en HOAc (10 ml) se añadió 2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (2,01 g, 10,5 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. Et₂O (50 ml) y H₂O (10 ml) se agregaron a la mezcla seguido de la adición lenta de Na₂CO₃ saturado hasta que se obtuvo pH=8, La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:5) para dar el compuesto del título como un sólido verde (1,32 g, 63 %). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

Etapa B: 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina: A una solución de 1,5-dimetil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol (1,32 g, 6,60 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd(OH)₂ sobre carbono (200 mg, 20 % en peso, 0,286 mmol) y la mezcla de reacción se sacudió a 344,74 kPa (50 psi) de H₂ durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evacuó, purgó con N₂ y se filtró a través de una almohadilla de Celite® con elución de MeOH. El eluyente se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado (1,23 g, 100 %). MS (apci) m/z = 188,1 (M+H).

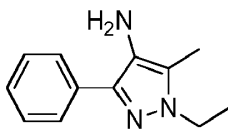
Intermedio 2471-isopropil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 246, usando clorhidrato de isopropilhidrazina en lugar de metilhidrazina en la etapa A para proporcionar 620 mg (57 %) del compuesto del título en 2 Etapas. MS (apci) m/z = 216,1 (M+H).

Intermedio 2485-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 5-metil-4-nitroso-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol: El compuesto del título se preparó usando (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina en lugar de metilhidrazina en la etapa A del procedimiento descrito para la preparación de 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina (Intermedio 246). El compuesto se aisló como un sólido verde (999 mg, 71 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,60-7,73 (m, 5H), 4,70 (q, 2H), 2,27 (t, 3H).

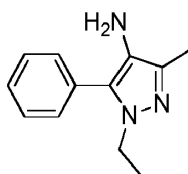
Etapa B: 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina: A una mezcla de 5-metil-4-nitroso-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (50 mg, 0,186 mmol) y polvo de Zn (60,7 mg, 0,929 mmol) en EtOH (0,4 ml) se añadió HCl concentrado (17,0 µl, 0,204 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó en agua. La mezcla acuosa se trató con NaHCO₃ saturado hasta que se alcanzó pH=10, La mezcla se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (47,1 mg, 99,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

Intermedio 2491-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol: El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 246, usando oxalato de etilhidrazina en lugar de metilhidrazina en la etapa A. Se aisló 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol como un aceite verde (288 mg, 26 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,19 (d, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,50 (t, 3H). El regioisómero menor, 1-etil-3-metil-4-nitroso-5-fenil-1H-pirazol, se obtuvo también como un sólido azul-verde (165 mg, 15 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (dd, 2H), 7,59 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (t, 3H).

Etapa B: 1-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 248, usando 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol en la etapa B. El compuesto del título se aisló como un sólido púrpura claro (281 mg, 104 %). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

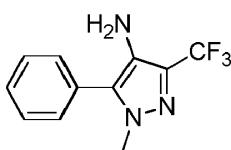
Intermedio 250



1-etil-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-amina

5 Preparado de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Intermedio 249, usando 1-etil-3-metil-4-nitroso-5-fenil-1H-pirazol en la etapa A. El compuesto del título se preparó de acuerdo con la etapa B. El compuesto se aisló como un aceite incoloro (82,4 mg, 52,5 %) después de la purificación por cromatografía en fase inversa. MS (apci) $m/z = 202,1$ (M+H).

10 **Intermedio 251**



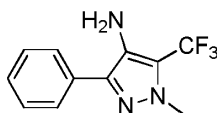
1-metil-5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina

15 Etapa A: 4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona: Una solución de 4,4,4-trifluoro-1-fenilbutano-1,3-diona (5,00 g, 23,1 mmol) en HOAc (46,3 ml) se enfrió hasta 10°C y se añadió nitrito de sodio (1,84 g, 26,6 mmol) en agua (6,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se diluyó con H₂O (150 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron cuidadosamente con NaHCO₃ saturado hasta pH=9, La solución de Et₂O se lavó con H₂O y NaCl saturado y se secó sobre MgSO₄. La solución seca se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (4,21 g, 74,2 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 244,1$ (M-H).

25 Etapa B: 4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol: Una solución de monohidrato de hidrazina (0,204 g, 4,08 mmol) en EtOH (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió 4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (1,00 g, 4,08 mmol) en EtOH (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió MgSO₄ en polvo en exceso y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido verde (78,7 mg, 8,0 %) que se llevó directamente al próximo Etapa. MS (apci) $m/z = 240,0$ (M-H).

30 Etapa C: 1-metil-5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina: A una suspensión de 4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (78,7 mg, 0,326 mmol) en DMF (1,6 ml) se añadió NaH (14,4 mg, 0,359 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se trató con yoduro de metilo (40,6 µl, 0,653 mmol) y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa usando elución de gradiente 20-100 % de acetonitrilo/agua para proporcionar un sólido azul claro (40,2 mg). El sólido se disolvió en EtOH (0,35 ml) y se sometió al procedimiento de reducción descrito en la etapa B de la preparación de 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (Intermedio 248). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (25,1 mg, 66,1 %).

40 **Intermedio 252**



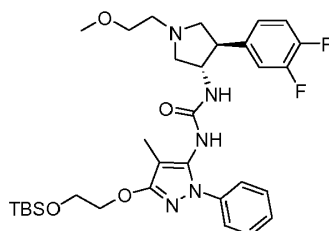
1-metil-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina

45 Etapa A: 1-metil-4-nitroso-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol. A una solución de metilhidrazina (0,214 ml, 4,08 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió 4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (Intermedio 251, Etapa A; 1,00 g, 4,079 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió MgSO₄ en exceso. La mezcla se agitó a 60 °C durante 48 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo verde. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando gradiente 10-30 % de EtOAc/hexanos para elución para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (482 mg, 46 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,89 (d, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 4,15 (s, 3H).

Etapa B: 1-metil-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina. Preparado a partir de 1-metil-4-nitroso-3-fenil-5-

(trifluorometil)-1H-pirazol de acuerdo con el método descrito para la preparación del Intermedio 248, Etapa B. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (309 mg, 68 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52 (s a, 2H).

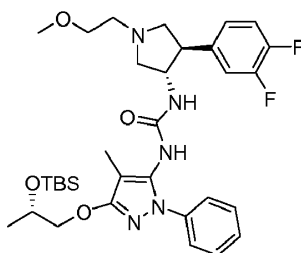
5 Preparación U-1



10 1-(3-(2-(terc-butildimetilsililo)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, reemplazando diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B) con (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) y usando el Intermedio P203, MS (apci) m/z = 630,1 (M+H).

15 Preparación U-2



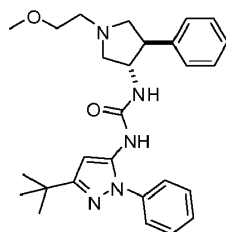
20 1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, reemplazando diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B) con (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) y usando el Intermedio P211, MS (apci) m/z = 644,4 (M+H).

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

30



1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(*trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea

35 Etapa A: Preparación de 3-*tert*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: A una solución de 3-*tert*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina (Tabla 1; 200,0 mg, 0,9290 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió NaOH acuoso 2M (0,9290 ml, 1,858 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (0,1632 ml, 1,301 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (10 ml), salmuera (10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y concentró para proporcionar el producto como un sólido cristalino pardo (320 mg, 103 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

40

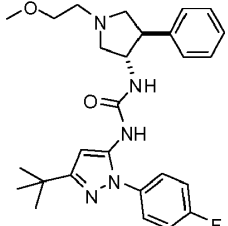
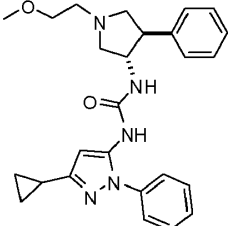
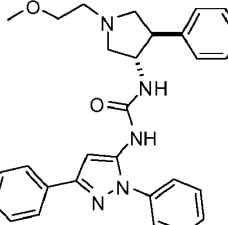
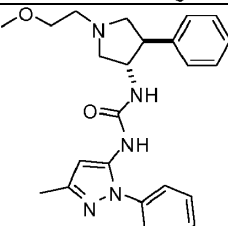
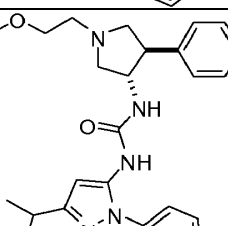
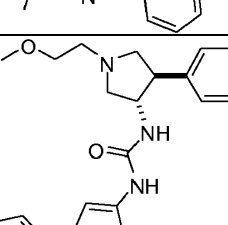
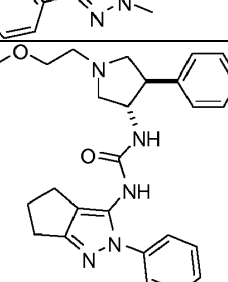
Etapa B: Preparación de 1-(3-*tert*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(*trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea: A una solución de diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B, 30,0 mg, 0,102 mmol) y

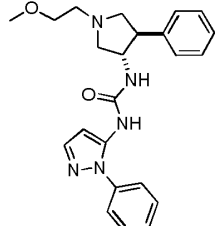
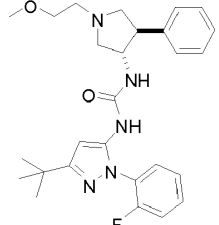
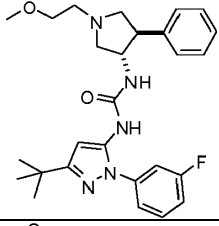
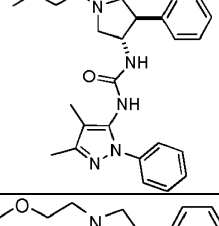
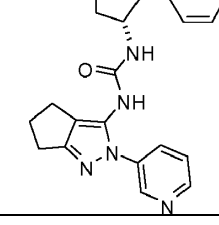
DIEA (0,0535 ml, 0,307 mmol) en DMA (1 ml) se añadió 3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (34,3 mg, 0,102 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido pardo (38 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 462,2$ (M+H).

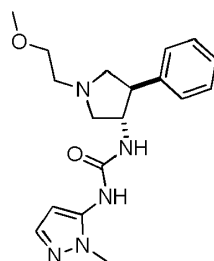
5 Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
2		Clorhidrato de 1-(3- <i>terc</i> -butil-1-p-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) $m/z = 476,3$ (M+H).
3		<i>trans</i> -1-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) $m/z = 482,4$ (M+H).
4		<i>trans</i> -1-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-isopropil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) $m/z = 484,7$ (M+H).
5		1-(3- <i>terc</i> -butil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) $m/z = 400,2$ (M+H).
6		1-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) $m/z = 358,1$ (M+H).
7		1-(3- <i>terc</i> -butil-1-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) $m/z = 463,2$ (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
8		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).
9		1-(3-ciclopropil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).
10		1-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).
11		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 420,1 (M+H).
12		1-(3-isopropil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).
13		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 420,1 (M+H).
14		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
15		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 406,1 (M+H).
16		1-(3- <i>terc</i> -butil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 480,1 (M+H).
17		1-(3- <i>terc</i> -butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 480,1 (M+H).
18		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).
19		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Ejemplo 20

5

1-(*trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

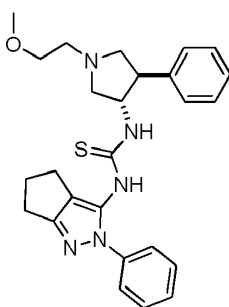
Etapa A: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de 4-nitrofenilo: A una suspensión de diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilamina (Preparación B; 0,180 g, 0,614 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,428 ml, 3,07 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,136 g, 0,675 mmol) en DCM (0,5 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó en NaHCO₃ saturado (30 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron

10

con MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el intermedio bruto, que se usó en la próxima etapa sin purificación. MS (apci) m/z = 386,2 (M+H).

5 Etapa B: Preparación de 1-(trans-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (80 mg, 0,21 mmol) en DCE (1 ml) se añadió 1-metil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1; 24 mg, 0,25 mmol) seguido de DIEA (0,15 ml, 0,83 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 18 horas, después se diluyó con 1 ml de DCM, se lavó con bicarbonato saturado (1 ml, 2 veces) y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-45 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto del título (10 mg, 14 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 344,2 (M+H).

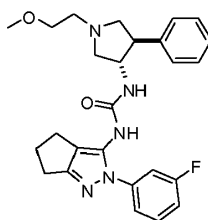
Ejemplo 21



15 1-(trans-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)tiourea

A una suspensión en CHCl₃ (0,5 ml) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (Tabla 1; 45,2 mg, 0,227 mmol) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotona (40,4 mg, 0,227 mmol) seguido de DIEA (0,158 ml, 0,908 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B, 50,0 mg, 0,227 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. Después de 2 horas, la reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-68 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (70 mg, 67 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,1 (M+H).

Ejemplo 22



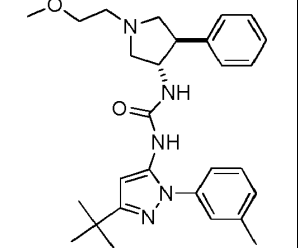
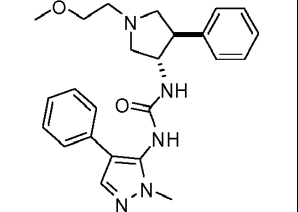
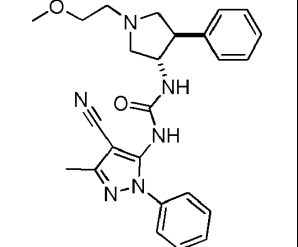
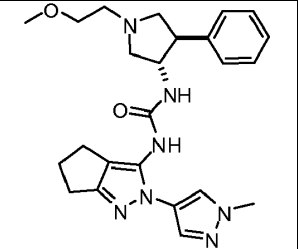
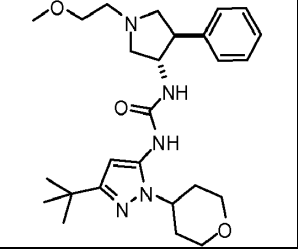
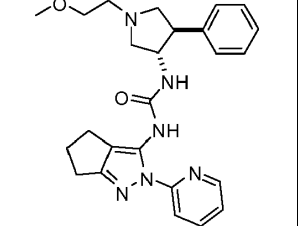
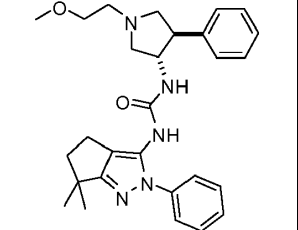
30 1-(2-(3-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(trans-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea

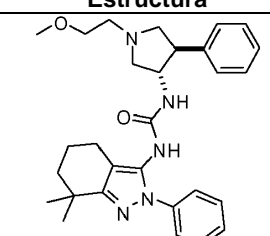
Una solución de 2-(3-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (Intermedio P3; 25,0 mg, 0,115 mmol) en DCM (575 µl, 0,115 mmol) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (18,7 mg, 0,115 mmol) y TEA (32,1 µl, 0,230 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B, 33,7 mg, 0,115 mmol) seguido de TEA (64,2 µl, 0,460 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción bruta se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-100 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (17,6 mg, 33,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 464,1 (M+H).

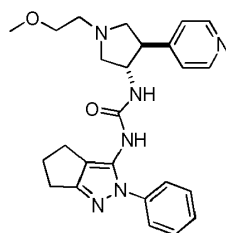
Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 22 usando los materiales de partida apropiados. El tiempo de conversión para el intermedio activado con 1,1'-carbonildiimidazol varió, y se monitoreó tomando una alícuota e inactivándola en MeOH. El análisis por LCMS se usó para monitorizar la conversión completa para el carbamato de metilo (30 minutos a 16 horas).

Tabla 5

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
23		1-(2-(4-fluorofenil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 464,0 (M+H).
24		1-(3-ciclopentil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).
25		1-(1-etil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).
26		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 460,2 (M+H).
27		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 384,2 (M+H).
28		1-(1,3-dimetil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).
29		1-(3-terc-butil-1-o-tolil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 476,1 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
30		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-m-tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 476,2 (M+H).
31		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).
32		1-(4-ciano-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 445,1 (M+H).
33		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 450,1 (M+H).
34		1-(3- <i>tert</i> -butil-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).
35		1-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 447,0 (M+H).
36		1-(6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(<i>trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 474,0 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
37		1-(7,7-dimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-3-(trans-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Ejemplo 38

5

1-(trans-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de 1-(2-metoxietil)-4-piridin-4-il)pirrolidina-3-carboxilato de trans-etilo: A una solución de 3-(piridin-4-il)acrilato de (*E*)-etilo (200 mg, 1,13 mmol) en DCM (10 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió secuencialmente TFA (0,017 ml, 0,226 mmol) en una porción seguido de la adición gota a gota de 2-metoxi-*N*-(metoximetil)-*N*-((trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación C, 278 mg, 1,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó con NaHCO₃ saturado (10 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0 a 5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un aceite incoloro (276 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 279,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de trans-1-(2-metoxietil)-4-piridin-4-il)pirrolidina-3-carboxilato de litio: A una solución de 1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-carboxilato de trans-etilo (276 mg, 0,992 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (3 ml) se añadió LiOH acuoso 2M (0,496 ml, 0,992 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con Et₂O y se secó al aire. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido amarillo, se trituró con MeOH (1 ml), se filtró y el sólido blanco se enjuagó con Et₂O y se secó al aire. Los dos extractos se combinaron para dar el producto como un sólido blanco (197 mg, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,37-8,39 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,41-2,68 (m, 6H).

Etapa C: Preparación de trans-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-ilcarbamato de bencilo: A una suspensión de trans-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-carboxilato de litio (25 mg, 0,098 mmol) en tolueno (1,8 ml) y DMF (0,2 ml) se agregaron secuencialmente DIEA (0,034 ml, 0,20 mmol) y difenilfosforil azida (0,029 ml, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se sometió a reflujo durante 10 minutos. Se introdujo alcohol bencílico (100 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un aceite amarillo (11 mg, 32 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 356,1 (M+H).

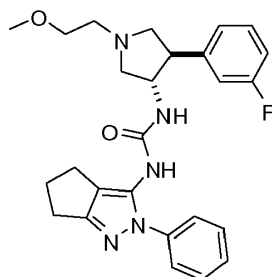
Etapa D: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-amina: Una solución de trans-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-ilcarbamato de bencilo (11 mg, 0,031 mmol) en TFA (1 ml) se calentó en un tubo sellado a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se transfirió con EtOH (5 ml) y se concentró para dar el producto bruto como un aceite pardo, que se usó directamente en la etapa F, asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 222,1 (M+H).

Etapa E: Preparación de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo: Una suspensión de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (Tabla 1; 100 mg, 0,50 mmol) en EtOAc (2,0 ml) y NaOH acuoso 2M (0,50 ml, 1,0 mmol) se trataron con carbonocloridato de fenilo (0,088 ml, 0,70 mmol) gota a gota y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separó después en fases y la fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío para proporcionar el producto (160 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 320,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de 1-(trans-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Preparado mediante el método tal como se describe en el Ejemplo 1,

sustituyendo 3-*terc*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo en la etapa B por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo y sustituyendo diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidina-3-amina en la etapa B por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidina-3-amina para proporcionar el producto final como un sólido blanco (6,0 mg, 42 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 447,2$ (M+H).

Ejemplo 39



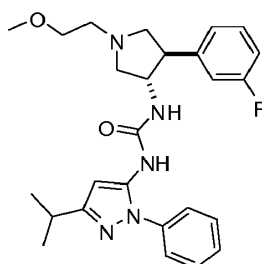
trans-1-(4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de *trans*-*terc*-butilo: A una suspensión de ácido *trans*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (adquirido en ChemImpex; 100 mg, 0,32 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) se añadió trietilamina (180 μ l, 1,29 mmol) seguido de difenilfosforil azida (98 μ l, 0,45 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se trató con 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (Tabla 1; 193 mg, 0,97 mmol) y se agitó a reflujo durante 15 horas. La mezcla enfriada se dividió entre NaHCO_3 saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1 % de MeOH/DCM seguido de 5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como una goma parda. En análisis por LCMS de la goma mostró que es alrededor de una mezcla 2:1 del producto deseado y la urea simétrica del material de partida 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (por LCMS). La mezcla se llevó directamente a la etapa siguiente. MS (apci) $m/z = 506,2$ (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(*trans*-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A la mezcla aislada en la etapa A (90 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió TFA (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró y el residuo se dividió entre NaOH 1N (20 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml, 2 veces), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron hasta proporcionar una goma parda. La purificación por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM hasta 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 /0,1 % de NH_3 /MeOH 7N proporcionó el producto como un sólido amarillo pálido (31 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 406,1$ (M+H).

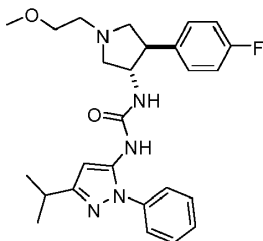
Etapa C: Preparación de trans-1-(4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución de 1-(*trans*-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (31 mg, 0,076 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (9,1 μ l, 0,09 mmol) seguido de DIEA (40 μ l, 0,23 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 15 horas. La mezcla enfriada se dividió entre NaHCO_3 saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml, 5 veces) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH/ CH_2Cl_2 para proporcionar el producto como un vidrio incoloro (14 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 464,1$ (M+H).

Ejemplo 40



trans-1-(4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

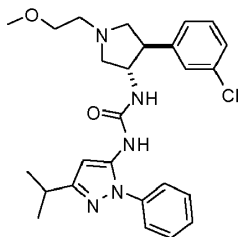
5 Preparado usando el procedimiento tal como se describe para el Ejemplo 39, sustituyendo 3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1) por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina en la etapa A. MS (apci) m/z = 466,2 (M+H).

Ejemplo 41

10

trans-1-(4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

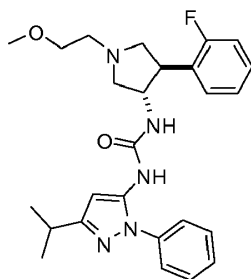
15 Preparado de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 39, sustituyendo ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. MS (apci) m/z = 466,2 (M+H).

Ejemplo 42

20

trans-1-(4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

25 Preparado de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 40, sustituyendo ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido *trans*-1-(terc-butoxi-carbonil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. MS (apci) m/z = 482,1 (M+H).

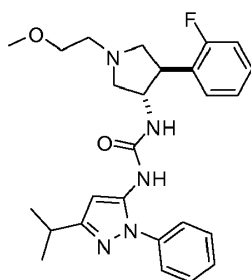
Ejemplo 43

30

trans-1-(4-(2-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

35 Preparado de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 40, sustituyendo ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. MS (apci) m/z = 466,2 (M+H).

Ejemplo 44

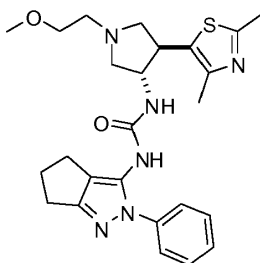


trans-1-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(2-metoxietil)-4-(tiofen-2-il)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Preparado de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 40, sustituyendo ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(tiofen-2-il)pirrolidina-3-carboxílico por ácido *trans*-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. MS (apci) $m/z = 454,1$ (M+H).

Ejemplo 45

10



1-((3,4-trans)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

15

Etapa A: Preparación de 3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acrilato de (E)-metilo: Una solución de (trifenil-fosforaniliden)acetato de metilo (2,61 g, 7,80 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió hasta 0°C , y después se añadió gota a gota una solución de 4-metil tiazol 4-carboxaldehído (adquirido en Maybridge, 1,00 g, 7,08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) durante un período de 15 minutos. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Después de retirar el disolvente a presión reducida, el residuo sólido amarillento obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con 15 % de EtOAc/hexanos, para proporcionar el producto como un polvo blanco (1,32 g, 94,5 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73 (d, $J = 15,62$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 15,62$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 2,63 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3). MS (apci) $m/z = 198$ (M+H).

20

Etapa B: Preparación de 4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-carboxilato de (3,4-trans)-metilo: Una solución de 3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)acrilato de (E)-metilo (200 mg, 1,01 mmol) y TFA (7,81 μl , 0,101 mmol) en tolueno (15 ml) se enfrió en un baño de hielo seguido de la adición de una solución de una solución de 2-metoxi-N-(metoximetil)-N-((trimetilsilil)metil)etanamina (312 mg, 1,52 mmol) en tolueno (5 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 (25 ml) saturado y agua (25 ml, 2 veces), se secó con Na_2SO_4 , filtró y concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un aceite claro (43 mg, 14 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 299,1$ (M+H).

30

Etapa C: Preparación de ácido (3,4-trans)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-carboxílico: A una solución de 4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-carboxilato de (3,4-trans)-metilo (41 mg, 0,14 mmol) en un sistema de disolvente mixto de THF/MeOH/agua 2:2:1 (0,7 ml) se añadió LiOH- H_2O (17 mg, 0,41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de retirar el disolvente, el residuo sólido se absorbió en agua (0,2 ml) y se acidificó con HCl 1N hasta pH 4-5. La mezcla se purificó directamente por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5 a 33 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un aceite claro (30 mg, 77 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 285,1$ (M+H).

35

40

Etapa D: Preparación de (3,4-trans)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo: A una solución turbida de ácido (3,4-trans)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)-pirrolidina-3-carboxílico (25,6 mg, 0,09 mmol) en tolueno (0,9 ml) se añadió TEA (31 μl , 0,22 mmol) seguido de fosforazidato de difenilo (27 μl , 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 100°C durante 1 hora. Se añadió alcohol bencílico (19 μl , 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con EtOAc (2 ml), se lavó con agua (1 ml, 2 veces), se secó con MgSO_4 , filtró y concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar

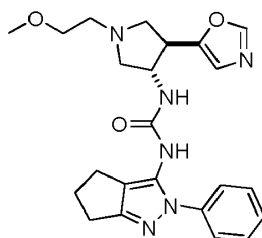
45

el producto como un aceite amarillento (18 mg, 51 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 390,1$ (M+H).

5 Etapa E: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (3,4-*trans*)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina: Una solución de (3,4-*trans*)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (18,0 mg, 0,0462 mmol) en TFA (178 μ l, 2,31 mmol) se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno/EtOH y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-38 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido vítreo incoloro (14 mg, 63 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 256,1$ (M+H).

10 Etapa F: Preparación de 1-((3,4-*trans*)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución transparente de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (3,4-*trans*)-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (14 mg, 0,029 mmol) en DMA (0,3 ml) se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (11 mg, 0,035 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió DIEA (0,020 ml, 0,12 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos, después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa eluyendo con 5 a 50 % acetonitrilo/agua para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (10 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 481,2$ (M+H).

20 Ejemplo 46



1-(*trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

25 Etapa A: Preparación de 3-(oxazol-5-il)acrilato de (E)-etilo: A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 227 mg, 5,67 mmol) en THF (40 ml) bajo N₂ a 0 °C se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,12 ml, 5,67 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió una solución de oxazol-5-carbaldehído (500 mg, 5,15 mmol) en THF (5 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0 a 1 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido (354 mg, 41,1 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,40(d, 1H), 4,27 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

35 Etapa B: Preparación de 1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidina-3-carboxilato de *trans*-etilo: A una solución de 3-(oxazol-5-il)acrilato de (E)-etilo (354 mg, 2,12 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió TFA (0,033 ml, 0,42 mmol) después gota a gota de 2-metoxi-*N*-(metoximetil)-*N*-((trimetilsilil)metil)etanamina (Preparación C, 522 mg, 2,54 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml).
40 Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-3 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido (321 mg, 56,5 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 269,2$ (M+H).

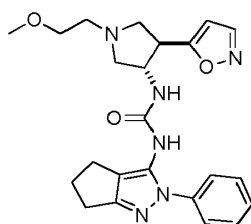
45 Etapa C: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidina-3-carboxilato de litio: A una solución de 1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidina-3-carboxilato de *trans*-etilo (321 mg, 1,20 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (3 ml) se añadió LiOH acuoso 2M (0,837 ml, 1,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se concentró hasta obtener un sólido pegajoso amarillo. El producto bruto se disolvió en MeOH (10 ml) y se concentró para proporcionar el producto como una espuma amarilla (234 mg, 79,4 % de rendimiento). MS (apci neg) $m/z = 239,2$ (M-Li).

50 Etapa D: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo: A una solución de 1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidina-3-carboxilato de *trans*-etilo (234 mg, 0,872 mmol) en DMF (0,8 ml) y se añadió DIEA (0,304 ml, 1,74 mmol) y después tolueno (10 ml). Se añadió difenilfosforil azida (0,263 ml, 1,22 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después a reflujo durante 1 hora. Se añadió alcohol bencílico (0,903 ml, 8,72 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 17 horas. La mezcla se enfrió y diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, 3 veces), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un jarabe amarillo

pálido (55 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 346,1 (M+H).

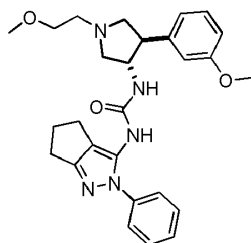
- 5 Etapa E: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidin-3-amina: Una solución de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidin-3-icarbamato de bencilo (55 mg, 0,16 mmol) en TFA (2 ml) se calentó en un tubo sellado a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz que contiene EtOH (10 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en tolueno (15 ml) y se destiló azeotrópicamente tres veces para proporcionar el producto bruto como un jarabe pardo (130 mg, 186 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 212,1 (M+H).
- 10 Etapa F: Preparación de 1-(*trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Preparado mediante el método tal como se describe en el Ejemplo 45, Etapa F usando bis(2,2,2-trifluoroacetato) de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(oxazol-5-il)pirrolidin-3-amina para dar el producto como un residuo incoloro (5,0 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 437,3 (M+H).

15 Ejemplo 47



- 20 1-*trans*-4-(isoxazol-5-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea
Preparado mediante el método tal como se describe en el Ejemplo 46, sustituyendo oxazol-5-carbaldehído en la etapa A con isoxazol-5-carbaldehído. MS (apci) m/z = 437,0 (M+H).

Ejemplo 48

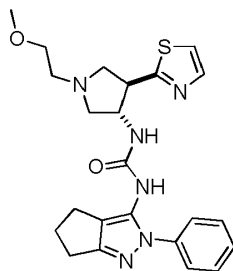


- 25 1-((3,4-*trans*)-1-(2-metoxietil)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 30 Etapa A: Preparación de 3-(3-metoxifenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (3,4-*trans*)-terc-butilo: A una mezcla de 3-amino-4-(3-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilato de (3,4-*trans*)-terc-butilo (30 mg, 0,095 mmol, adquirido en BroadPharm) y 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-icarbamato de fenilo (37 mg, 0,11 mmol) se añadió DMA (0,5 ml), se enfrió en un baño de hielo y después se añadió DIEA (0,050 ml, 0,29 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción después se purificó directamente por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5-75 % de acetonitrilo/agua 5-75 % para proporcionar el producto como un sólido blanco (15 mg, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,0 (M+H).
- 35

- 40 Etapa B: Preparación de clorhidrato de 1-((3,4-*trans*)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Una solución de 3-(3-metoxifenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (3,4-*trans*)-terc-butilo (15 mg, 0,029 mmol) en HCl 5-6 N en IPA (58 μ l, 0,29 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío, se trató con éter y se secó a alto vacío proporcionando el producto bruto como un sólido blancuzco. El sólido se usó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 418,1 (M+H).

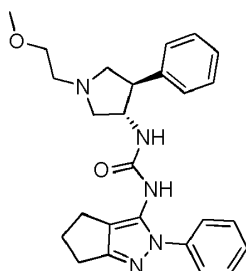
- 45 Etapa C: Preparación de 1-((3,4-*trans*)-1-(2-metoxietil)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución en DMF (0,3 ml) de clorhidrato de 1-((3,4-*trans*)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (13 mg, 0,029 mmol) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (16 μ l, 0,086 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (4,8 mg, 0,034 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-55 % de acetonitrilo/agua proporcionando el producto del título como un sólido blanco (10 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 476,2 (M+H).
- 50

Ejemplo 495 1-(1-(2-metoxietil)-4-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-nitropirrolidin-3-il)tiazol: Se añadió PS-DMAP (3,52 g, 5,00 mmol) en pequeñas porciones a una solución de tiazol-2-carbaldehído (2,83 g, 25,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y nitrometano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se añadió acetonitrilo (50 ml) seguido de anhídrido acético (2,59 ml, 27,5 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, se filtró y concentró al vacío para proporcionar (*E*)-2-(2-nitrovinil)tiazol (3,99 g). Una porción de (*E*)-2-(2-nitrovinil)tiazol (1,00 g, 6,40 mmol) se disolvió en DCM (5 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con TFA (0,0987 ml, 1,28 mmol) seguido de 2-metoxi-*N*-(metoximetil)-*N*-((trimetilsilil)metil)etanamina (1,32 g, 6,40 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaOH 1N (5 ml) y la reacción se extrajo con varias porciones de DCM en un material sinterizado separador de fases. Los extractos de DCM combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (1,61 g, 94,1 % rendimiento): MS (apci) *m/z* = 258,0 (M+H).

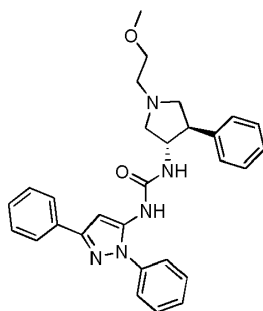
Etapa B: Preparación de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-(piridin-4-il)pirrolidin-3-il)amina: Se disolvió *trans*-1-(2-Metoxietil)-4-nitropirrolidin-3-il)tiazol (80 mg, 0,31 mmol) en 1 ml de MeOH y se trató con 10 % de Pd/C (33 mg, 0,031 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche, se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto (68 mg, 96 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 228,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-(*trans*-1-(2-metoxietil)-4-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Se disolvió *trans*-1-(2-Metoxietil)-4-(tiazol-2-il)pirrolidin-3-il)amina (15,0 mg, 0,0660 mmol) en 1 ml de DCM y se trató con DIEA (23,0 µl, 0,132 mmol) seguido de 2-(ciclohexa-1,3-dienil)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (25,4 mg, 0,0792 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg, 10,7 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 453,1 (M+H).

30 **Ejemplo 50**35 1-(1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

A una solución en DCM (5 ml) de diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)amina (Preparación D; 0,10 g, 0,34 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió secuencialmente 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (Ejemplo 38, Etapa C; 0,13 g, 0,41 mmol) y TEA (0,14 ml, 1,0 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después se trató con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-2,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (0,11 g, 72 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 446,2 (M+H).

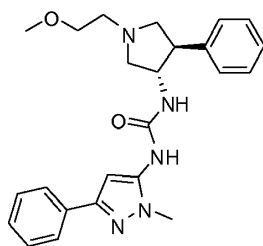
45 **Ejemplo 51**



1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 5 Se combinaron 1,3-Difenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1; 32,0 mg, 0,136 mmol), DIEA (35,6 μ l, 0,204 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (19,3 mg, 0,119 mmol) en CHCl_3 (0,5 ml) en un recipiente sellado y se calentaron a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación D; 15,0 mg, 0,0681 mmol). Después de calentarse a 100 °C durante 15 horas, la mezcla de reacción se concentró y purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg, 17 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Ejemplo 52



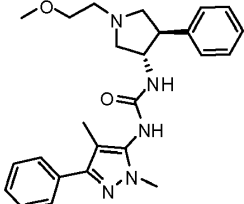
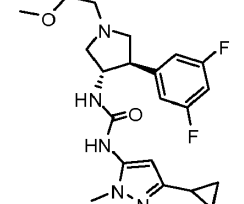
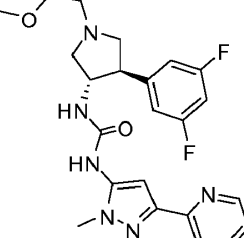
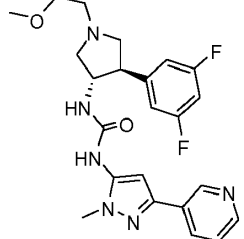
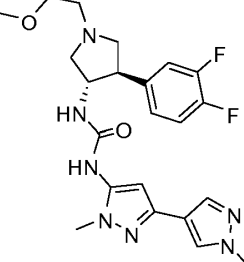
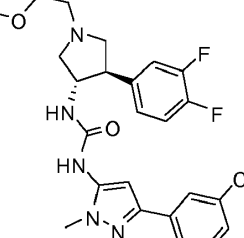
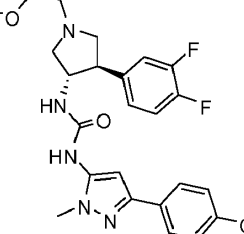
1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 15
20 A una solución de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (Tabla 1; 49 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml) se añadió CDI (46 mg, 0,28 mmol) seguido de DIEA (200 μ l, 1,1 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación D, 83 mg, 0,28 mmol) en DCM (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (45 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 420,1 (M+H).

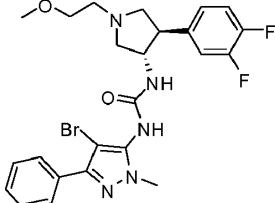
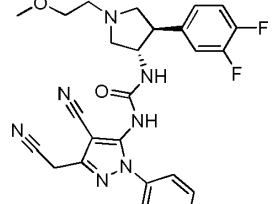
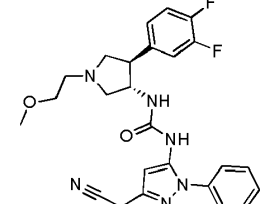
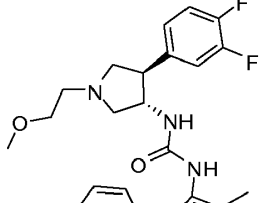
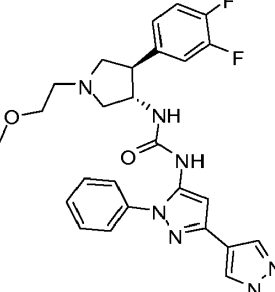
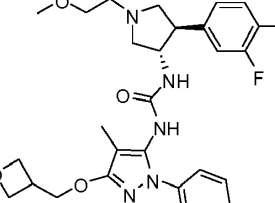
25 Los compuestos de la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 52 usando los materiales de partida apropiados. El tiempo de conversión para el intermedio activado con CDI varió, y se monitoreó tomando una alícuota e inactivándola en MeOH. El análisis por LCMS se usó para monitorizar la conversión completa para el carbamato de metilo (30 minutos a 16 horas).

Tabla 6

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
53		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-(trifluorometil)-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
54		1-(1,4-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 434,1 (M+H).
55		1-(3-ciclopropil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 420,1 (M+H).
56		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).
57		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).
58		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1,1'-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -3,4'-bipirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 460,1 (M+H).
59		1-(3-(3-cianofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 481,1 (M+H).
60		1-(3-(4-cianofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 481,1 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
61		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-5-il)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 496,1 (M+H).
62		1-(4-cloro-1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 552,0 (M+H).
63		1-(4-bromo-1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 596,0 (M+H).
64		1-(4-cloro-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 490,0 (M+H).
65		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1,3-dimetil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 470,1 (M+H).
66		1-(4-ciano-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 481,1 (M+H).
67		1-(4-cloro-1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 490,0 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
68		1-(4-bromo-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 534,0 (M+H).
69	Ejemplo 69 intencionalmente omitido		
70		1-(4-ciano-3-(cianometil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 506,0 (M+H).
71		1-(3-(2-cianopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 509,1 (M+H).
72		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 484,1 (M+H).
73		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 522,1 (M+H).
74		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 542,1 (M+H).

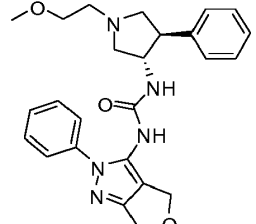
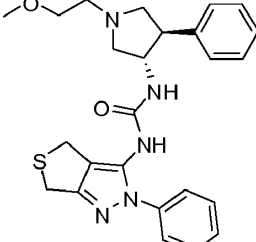
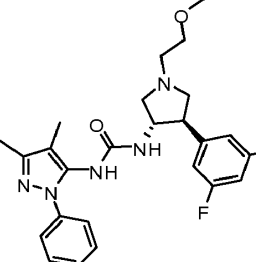
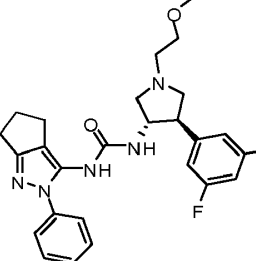
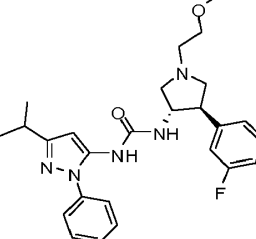
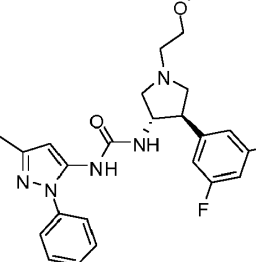
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
75		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 556,1 (M+H).
76		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 586,1 (M+H).
77		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 586,2 (M+H).

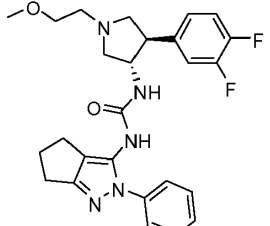
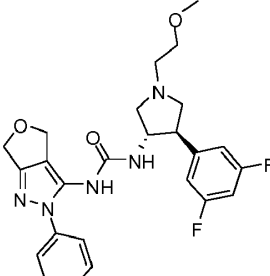
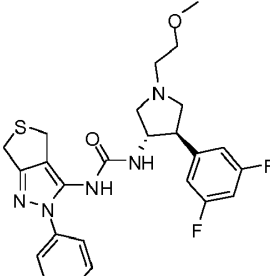
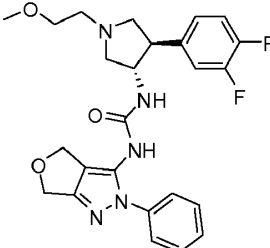
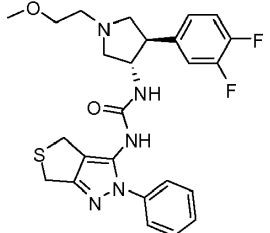
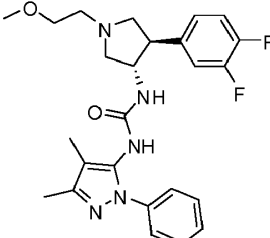
Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación B con el compuesto de la Preparación D, E, F, G, H, J o K y usando el intermedio de pirazol adecuado.

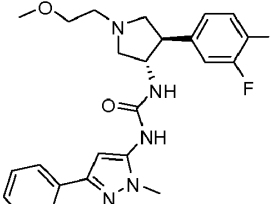
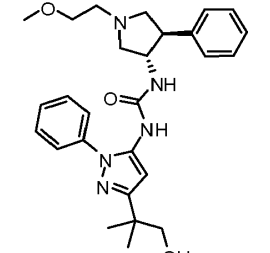
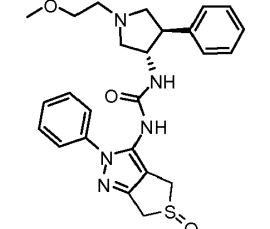
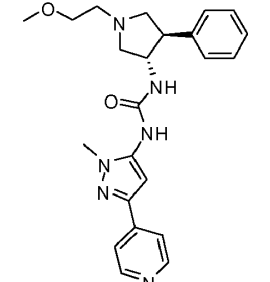
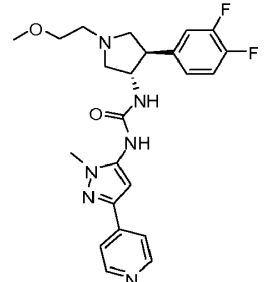
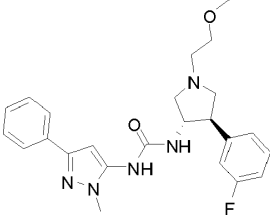
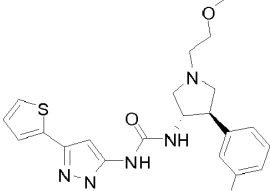
5

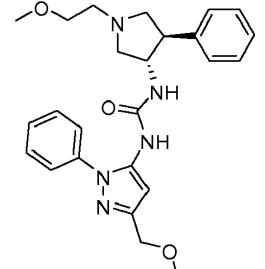
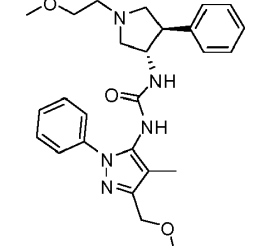
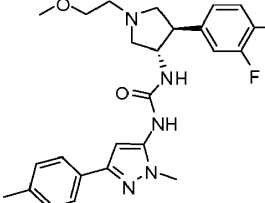
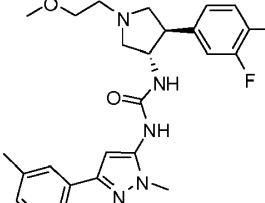
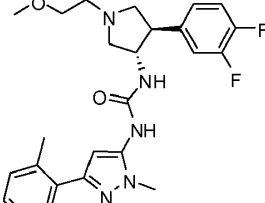
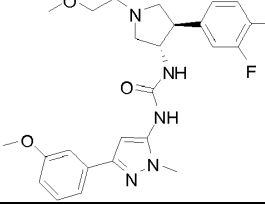
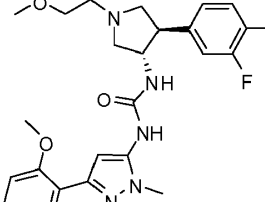
Tabla 7

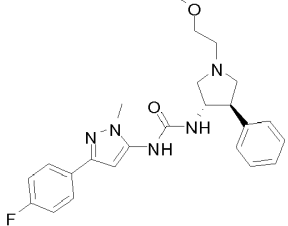
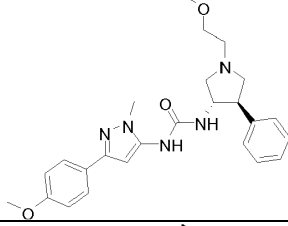
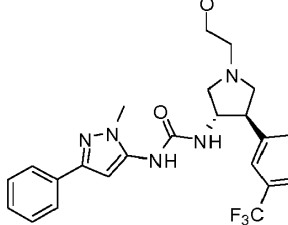
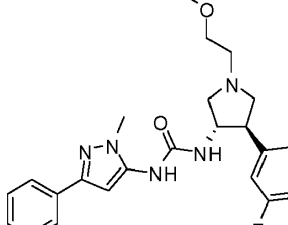
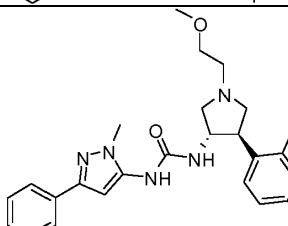
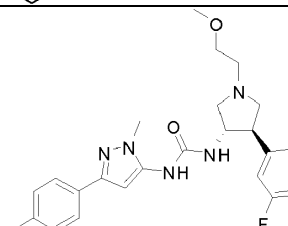
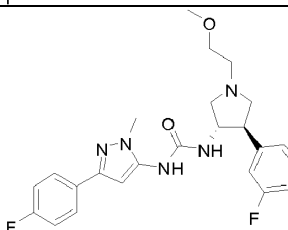
N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
78		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 434,1 (M+H).
79		3-(3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)ureido)-2-fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(2H)-carboxilato de terc-butilo	MS (apci) m/z = 547,1 (M+H).
80		1-(3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
81		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).
82		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 464,2 (M+H).
83		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).
84		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).
85		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).
86		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).

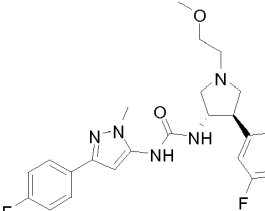
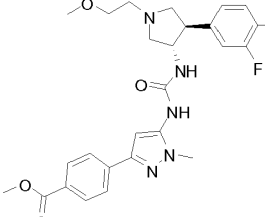
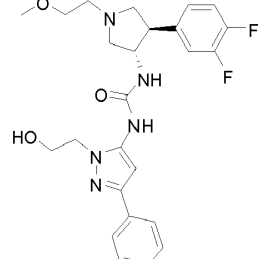
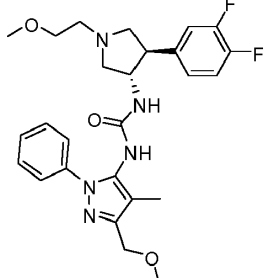
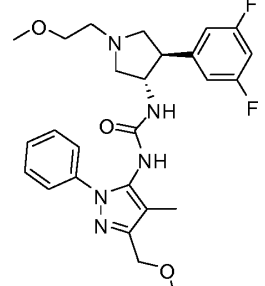
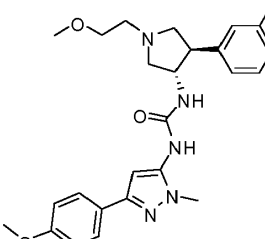
N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
87		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).
88		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).
89		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).
90		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 484,1 (M+H).
91		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).
92		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

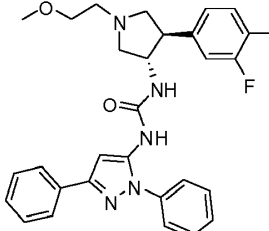
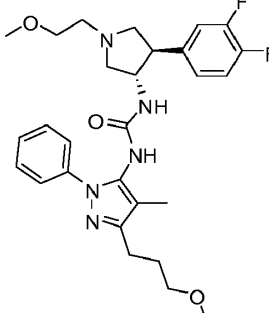
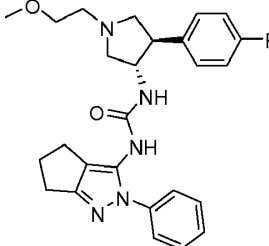
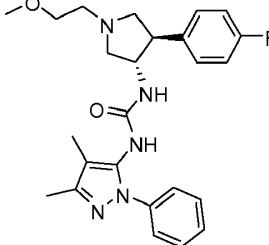
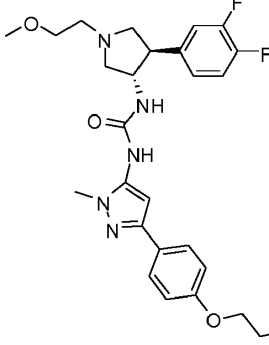
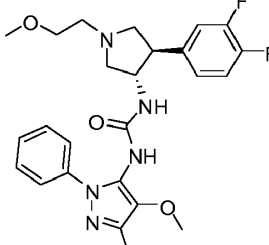
N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
93		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).
94		1-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).
95		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(5-óxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 480,1 (M+H).
96		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 421,1 (M+H).
97		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 457,1 (M+H).
98		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).
99		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 462,0 (M+H).

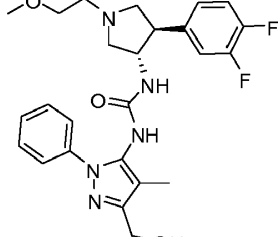
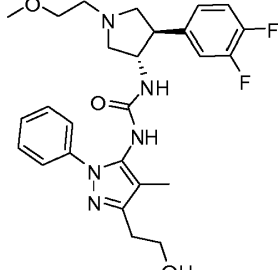
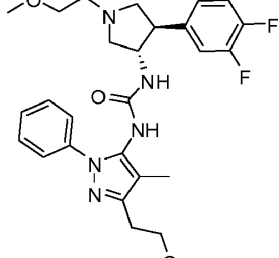
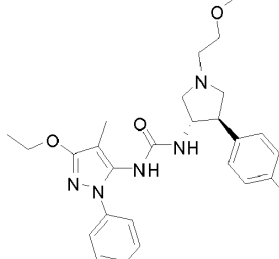
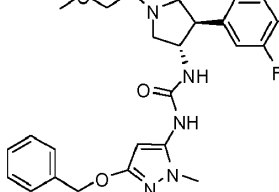
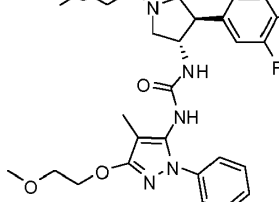
N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
100		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 450,2 (M+H).
101		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(3-(metoximetil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 464,2 (M+H).
102		[00733]1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-p-tolil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 470,1 (M+H).
103		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-m-tolil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).
104		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-o-tolil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 470,4 (M+H).
105		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
106		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
107		1-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 438,2 (M+H).
108		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 450,2 (M+H).
109		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 488,0 (M+H).
110		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 438,2 (M+H).
111		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 455,9 (M+H).
112		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 456,1 (M+H).
113		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
114		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).
115		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).
116		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[<i>c</i>]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 464,2 (M+H).
117		1-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).
118		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).
119		1-(3-(4-clorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 490,0 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
120		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(2,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).
121		4-(5-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)benzoato de metilo	MS (apci) m/z = 514,1 (M+H).
122		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(2-hidroxietil)-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
123		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(metoximetil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).
124		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(metoximetil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).
125		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 502,0 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
126		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1,3-difenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).
127		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 528,1 (M+H).
128		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	MS (apci) m/z = 464,1 (M+H).
129		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 452,1 (M+H).
130		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 530,1 (M+H).
131		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metoxi-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,0 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
132		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(hidroximetil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
133		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).
134		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 514,1 (M+H).
135		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).
136		1-(3-(benciloxi)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
137		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 530,1 (M+H).

N.º de ej.	Estructura	Nombre	Datos
138		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).
139		trans-1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 464,1 (M+H).
140		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
141		1-(3-(cianometoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 511,1 (M+H).

Los compuestos de la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación B con el compuesto de la Preparación F o K y usando el intermedio de pirazol adecuado.

5

Tabla 8

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
142		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-metoxibenciloxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 592,1 (M+H).
143		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

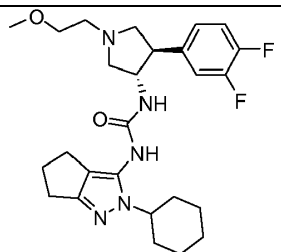
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
144		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-fluoroetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).
145		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Los compuestos de la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1 reemplazando el compuesto de la Preparación B con el compuesto de la Preparación E, F, H o K y usando el intermedio de pirazol adecuado.

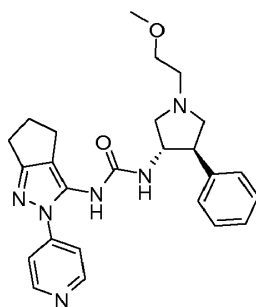
5

Tabla 9

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
146		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).
147		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 482,3 (M+H)
148		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 482,3 (M+H)
149		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 516,3 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
150		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 488,3 (M+H)

Ejemplo 151



5

1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de 2-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina: Se selló una solución de 2-oxociclopentanocarbonitrilo (0,4 g, 3,7 mmol, adquirido de AAT Pharmaceutical) y clorhidrato de 4-hidrazinilpiridina (0,53 g, 3,7 mmol) en metanol (35 ml) en un recipiente a presión y se calentó a 80 °C durante la noche. Después de la eliminación de disolvente al vacío, el residuo se trituró con NaOH 1 N (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml, 3 veces). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un sólido pardusco, que se usó directamente en la próxima etapa. MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

15

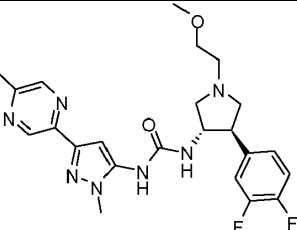
Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una mezcla de 2-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (43 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió DIEA (0,075 ml, 0,43 mmol) seguido de trifosgeno (25 mg, 0,086 mmol) en una porción. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se retiró una alícuota (0,5 ml) de la mezcla de reacción (que contiene 3-isocianato-2-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol (12,1 mg, 0,0535 mmol)) y se trató con bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación D, 20 mg, 0,0446 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (38,8 µl, 0,223 mmol) de manera secuencial. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto del título final como un sólido blancuzco (5 mg, 25 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 447,2 (M+H).

25

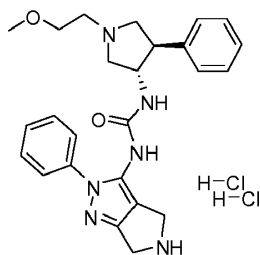
Los compuestos de la Tabla 10 se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 151 reemplazando la entrada de pirazol con el análogo adecuado y reemplazando el compuesto de la Preparación D con el compuesto de la Preparación F.

30

Tabla 10

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
152		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 472,0 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
153		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1,4-dimetil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
154		5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo	MS (apci) m/z = 514,1 (M+H).
155		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 458,1 (M+H).
156		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).
157		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

Ejemplo 158

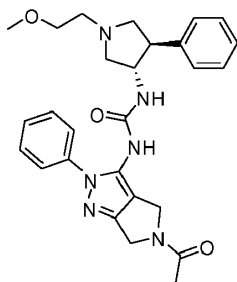
5 Diclorhidrato de 1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)urea

3-(3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)ureido)-2-fenil-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(2H)-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 79) se trató con HCl 4N en dioxano (2,0 ml, 0,017 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión beige resultante se filtró y los sólidos se enjuagaron con Et₂O para proporcionar

10

el producto como un sólido tostado (6,4 mg, 74 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 447,1$ (M+H).

Ejemplo 159



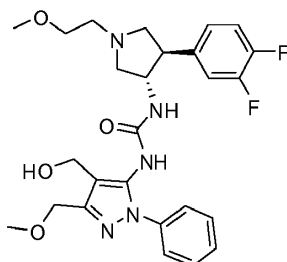
5

1-(5-acetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-3-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea

- 10 A una solución de clorhidrato de 1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-3-il)urea (Ejemplo 158, 2,0 mg, 0,0039 mmol) y DIEA (0,0067 ml, 0,039 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml, 19 mmol) se añadió ácido acético (0,0011 ml, 0,019 mmol) seguido de HATU (2,9 mg, 0,0077 mmol). Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (0,7 mg, 37 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 489,2$ (M+H).

15

Ejemplo 160

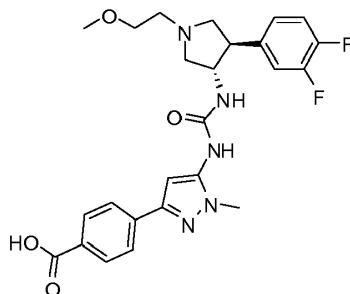


20

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-(hidroximetil)-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 25 Se trató una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-il)urea (Ejemplo 90, 250 mg, 0,517 mmol) en DCM (20 ml) con 4N HCl/dioxano (5 ml). Después de concentrarse hasta sequedad, el residuo se convirtió en la base libre mediante división con 1N NaOH y DCM, después se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-4 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (29 mg, 11 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 516,2$ (M+H).

30 Ejemplo 161

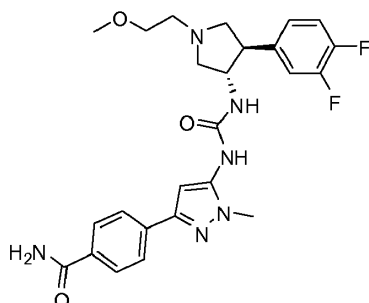


Ácido 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico

- 35 A una solución de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (Ejemplo 121, 79 mg, 0,15 mmol) en THF (4,0 ml, 0,15 mmol) y MeOH (2,0 ml, 49 mmol) a 0 °C se añadió LiOH (2M acuoso) (0,15 ml, 0,31 mmol). Esta reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió LiOH adicional hasta que se observó conversión completa mediante análisis de HPLC (aproximadamente 2 días). Después de la acidificación con HCl 2M (1 ml), la mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (20 ml) y

después se extrajo con 10 % de MeOH/DCM (10 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un sólido blanco (70 mg, 91 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

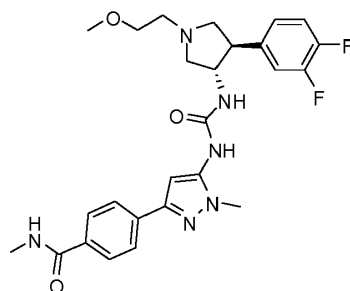
5 Ejemplo 162



4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

10 A una solución de ácido 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoico (Ejemplo 161, 12 mg, 0,024 mmol) en DMF (0,5 ml, 0,024 mmol) se añadió *N*-metilmorfolina (0,0079 ml, 0,072 mmol), NH₃ (0,5M en dioxano) (0,096 ml, 0,048 mmol) y HATU (10 mg, 0,026 mmol) de manera secuencial. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía
15 en columna de fase inversa, eluyendo con 5-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (5,1 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,1 (M+H).

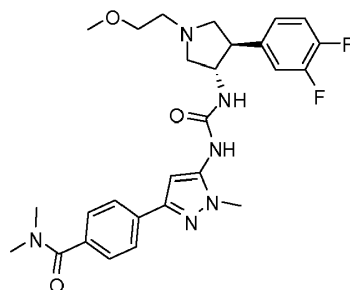
Ejemplo 163



4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-metilbenzamida

20 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 162, sustituyendo NH₃ por metilamina (2 M en THF). MS
25 (apci) m/z = 513,1 (M+H).

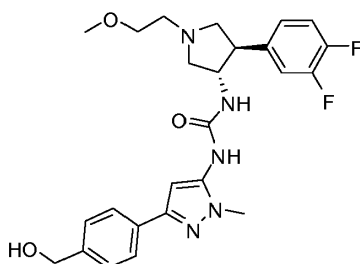
Ejemplo 164



4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenzamida

30 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 162, sustituyendo NH₃ por dimetilamina (2 M en THF).
35 MS (apci) m/z = 552,1 (M+H).

Ejemplo 165

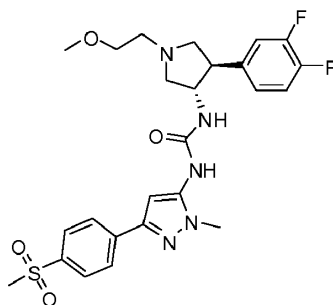


1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)urea

- 5 A una suspensión de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (Ejemplo 121; 20 mg, 0,039 mmol) en THF (2 ml, 0,081 mmol) a 0 °C en N₂ se añadió hidruro de aluminio y litio (solución bis-THF 1M en tolueno) (0,078 ml, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se inactivó mediante la adición de 3 µl de H₂O y 3 µl de NaOH acuoso 1M, seguido de 9 µl de H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se filtró a través de un filtro de jeringa, se enjuagó con THF (2 ml) y se concentró hasta un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 166

15



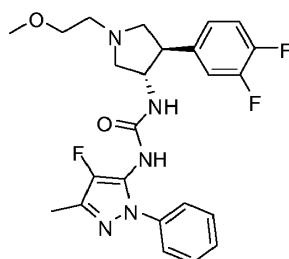
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-il)urea

- 20 Etapa A: Preparación de 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con la etapa A del Ejemplo 1, reemplazando 3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina (Intermedio P121) para proporcionar el producto. MS (apci) m/z = 340,0 (M+H).

- 25 Etapa B: Preparación de 1-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: A una solución de 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (110 mg, 0,324 mmol) en DCM (5 ml, 0,295 mmol) a 0 °C se añadió MCPBA (70-75 % en H₂O) (72,6 mg, 0,295 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y después se añadió otra porción de MCPBA (72,6 mg, 0,295 mmol). Después de agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml, 2 veces) y Na₂S₂O₃ acuoso saturado (10 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para dar el producto bruto (101 mg, 92,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 372,0 (M+H).

- 35 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con la etapa B del Ejemplo 1, sustituyendo 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 3-*terc*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo y sustituyendo el compuesto de la Preparación F por el compuesto de la Preparación B. MS (apci) m/z = 534,1 (M+H).

Ejemplo 167



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluoro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

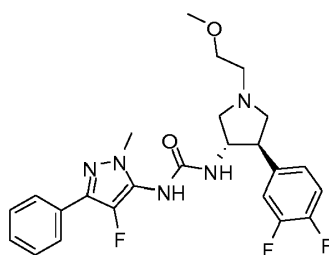
5 Etapa A: Preparación de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa A, reemplazando 3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina para proporcionar el producto. MS (apci) m/z = 294,1 (M+H).

10 Etapa B: Preparación de 4-fluoro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: A una solución de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (20 mg, 0,0682 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió Selectfluor (26,6 mg, 0,0750 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-65 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido espumoso blanco (12,4 mg, 58,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 312,0 (M+H).

15 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluoro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo 4-fluoro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo y sustituyendo el compuesto de la Preparación F por el compuesto de la Preparación B. MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).

20

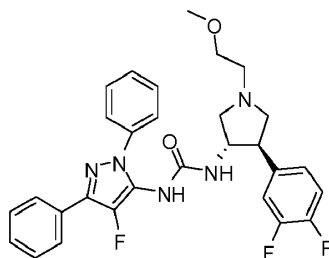
Ejemplo 168



25 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluoro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 167, sustituyendo 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina por 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) m/z = 474,1 (M+H).

30 **Ejemplo 169**

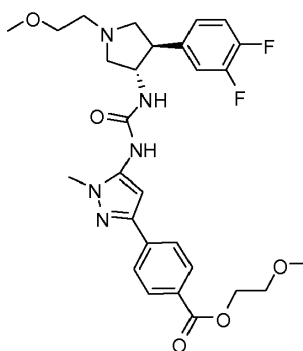


35 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluoro-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 167, sustituyendo 1,3-di-fenil-1H-pirazol-5-amina por 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) m/z = 536,1 (M+H).

40 **Ejemplo 170**

40

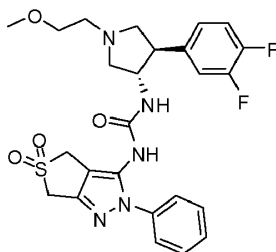


4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de 2-metoxietilo

5 Etapa A: Preparación de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de litio: A una solución de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (Ejemplo 121, 158 mg, 0,308 mmol) en THF (4 ml, 0,308 mmol) y MeOH (2,00 ml, 49,4 mmol) a 0 °C se añadió LiOH (2M acuoso) (0,308 ml, 0,615 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Se añadió otra porción de LiOH (70 µl, 0,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días adicionales. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se usó directamente en la próxima etapa, asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de 2-metoxietilo: A una solución de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de litio (15 mg, 0,030 mmol) en DMF (0,5 ml, 0,030 mmol) se añadió DIEA (0,016 ml, 0,089 mmol) y 2-metoxietanol (9,0 mg, 0,12 mmol), seguido de HATU (17 mg, 0,045 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-65 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido espumoso blanco (1,8 mg, 11 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 558,0 (M+H).

Ejemplo 171



25 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea

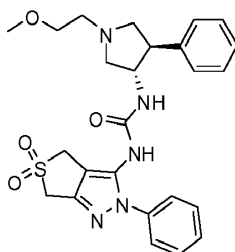
30 Etapa A: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina: Una suspensión de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carbonitrilo (1,00 g, 7,86 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (1,25 g, 8,65 mmol) en EtOH absoluto (40 ml, 7,86 mmol) se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se trituró con NaOH acuoso 1N (40 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó de manera secuencial con NaOH acuoso 0,1 N, agua y hexanos, después se secó al vacío para proporcionar el producto (1,62 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 218,1.

35 Etapa B: Preparación de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo: A una suspensión de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina (500 mg, 2,30 mmol) en EtOAc (10,0 ml, 2,30 mmol) se añadió NaOH (2,30 ml, 2M acuoso, 4,60 mmol) seguido de la adición gota a gota de fenilcloroformiato (0,40 ml, 3,22 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 2 horas, se añadió más fenilcloroformiato (0,14 ml). Se continuó la agitación durante 5 minutos, y después se añadió otra porción de cloroformiato de fenilo (0,081 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera (25 ml cada una), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto (0,50 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco (83 % de pureza). MS (apci) m/z = 338,1.

Etapa C: Preparación de (5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo: A una solución lechosa de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (100 mg, 0,29 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió MCPBA (170 mg, 70-75 % de complejo de agua, 0,74 mmol). La mezcla se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado (10 ml, 3 veces), Na₂S₂O₃ saturado (10 ml, 2 veces) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto (107 mg, 98 % de rendimiento) como una espuma anaranjada pálida que se usó sin purificación. MS (apci) m/z = 371,4.

Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea: A una solución de trifluoroacetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E; 60 mg, 0,12 mmol) y (5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato de fenilo (50,3 mg, 0,14 mmol) en DMA anhidro (2 ml) se añadió DIEA (97 µl, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se dividió después entre NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (10 ml) saturados. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml, 5 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM proporcionó el producto como una espuma amarilla pálida (33 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 532,1.

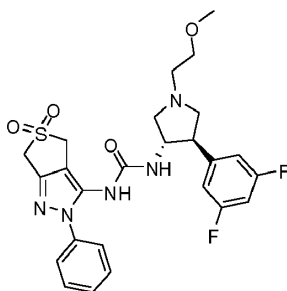
20 Ejemplo 172



25 1-(5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 171, reemplazando trifluoroacetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E) con diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación D) en la etapa D. MS (apci) m/z = 496,0 (M+H).

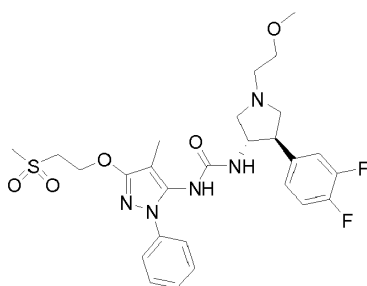
30 Ejemplo 173



35 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5,5-dióxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)urea

Preparado usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 171, sustituyendo trifluoroacetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E) por (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F). MS (apci) m/z = 532,0 (M+H).

40 Ejemplo 174



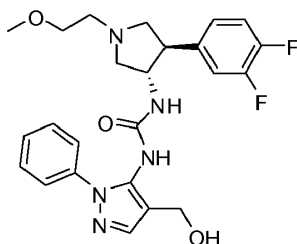
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Etapa A: Preparación de 4-metil-3-(2-(metiltio)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 171, Etapa B, reemplazando 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina con 4-metil-3-(2-(metiltio)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermedio P206). MS (apci) m/z = 384,0 (M+H).

10 Etapa B: Preparación de 4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: 4-metil-3-(2-(metiltio)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (0,217 g, 0,566 mmol) se trató con THF (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de ácido 3-clorobenzoperoxoico (MCPBA) con THF (4 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc, se inactivó con Na₂S₂O₃ y agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el producto (0,207 g, 88,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 416,0 (M+H).

20 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F; 50 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió 4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (63 mg, 0,15 mmol) seguido de la adición de TEA (0,064 ml, 0,46 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se trató después con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (47 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 578,0 (M+H).

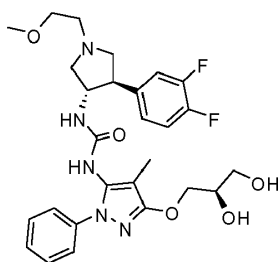
Ejemplo 175



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

30 A una solución de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 154; 55 mg, 0,11 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C en N₂ se añadió hidruro de litio y aluminio (solución bis-THF 1M en tolueno, 0,21 ml, 0,21 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición secuencial de H₂O (0,008 ml), NaOH acuoso 1M (0,008 ml) y H₂O (0,024 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró la mezcla de reacción, se enjuagó con THF (2 ml) y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparatoria (placa de 0,5 mm) eluyendo con 10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un sólido blanco (6 mg, 11 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 472,0 (M+H).

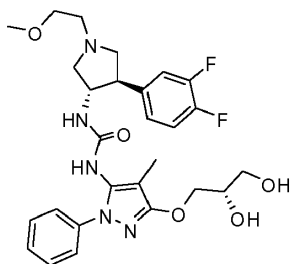
Ejemplo 176



5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 76; 65,0 mg, 0,111 mmol) en THF (2 ml) se añadió HCl acuoso 1M (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos y después se concentró para retirar el THF. La solución acuosa restante se diluyó con H₂O (2 ml) y se trató con NaOH 2M hasta pH=10. La mezcla lechosa resultante se trató con NaCl hasta saturación y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de Celite® envasado. El eluyente se concentró hasta un gel incoloro que se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (53 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,1 (M+H).

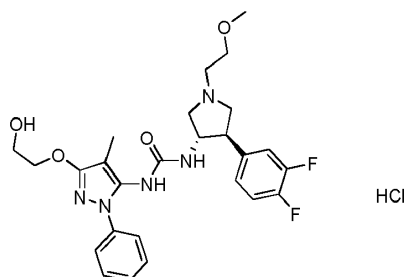
15 **Ejemplo 177**



20 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado a partir de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 77; 50,0 mg, 0,0854 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 176, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, 82 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

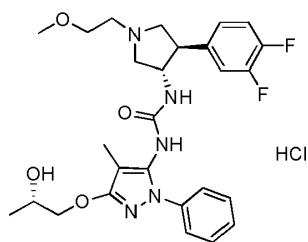
Ejemplo 178



30 Clorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Preparación U-1; 46 mg, 0,073 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 2N (22 ml, 0,44 mmol). Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se enjuagó con Et₂O para dar el producto como la sal de HCl (45 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,1 (M+H).

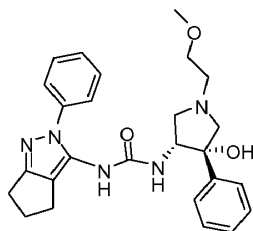
40 **Ejemplo 179**



Clorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 A 1-3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Preparación U-2; 33 mg, 0,051 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 2N (0,15 ml, 0,31 mmol). Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se enjuagó con Et₂O para dar el producto como la sal de HCl (29 mg, 100 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,3 (M+H).

Ejemplo 180



15 1-((3R,4S)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de 3-azido-4-hidroxi-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo: 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (15,42 g, 83,25 mmol), cloruro de cromo (III) de (1S,2S)-(-)-[1,2-ciclohexanodiamino-*N,N*-bis(3,5-di-*t*-butilsalicilideno)] (1,181 g, 1,665 mmol) y azidotrimetilsilano (12,79 ml, 91,58 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla roja-parda oscura resultante se trató con MeOH (100 ml) y K₂CO₃ (13,81 g, 99,90 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró y absorbió en EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y concentraron para proporcionar un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 20 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (ee = 93 %, 3,99 g, 102 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 129,0 (M+H-Boc).

30 Etapa B: Preparación de clorhidrato de (3R,4R)-4-azidopirrolidin-3-ol: 3-azido-4-hidroxi-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de (3R,4R)-terc-butilo (9,0 g, 39 mmol) y HCl 4N en dioxano (15 ml, 59 mmol) se combinaron en DCM (30 ml) y agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (apci) m/z = 129,0 (M+H).

35 Etapa C: Preparación de (3R,4R)-4-azido-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ol: Clorhidrato de (3R,4R)-4-azidopirrolidin-3-ol (6,5 g, 39,5 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (6,59 g, 47,4 mmol) y DIEA (13,8 ml, 79,0 mmol) se combinaron en 10 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió MP-TsOH (39,5 g, 158 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora, se filtró y la resina se lavó con DCM. La amina se liberó de la resina agitando con NH₃ 7N en MeOH (113 ml, 790 mmol) y DCM (113 ml) durante 1 hora. La reacción se filtró y la resina se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título bruto (7,09 g, 96,4 % rendimiento): MS (apci) m/z = 187,0 (M+H).

45 Etapa D: Preparación de (3R,4R)-4-amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ol: (3R,4R)-4-azido-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ol (3,0 g, 16,1 mmol) y 10 % de Pd/C (1,71 g, 1,61 mmol) se combinaron en 40 ml de MeOH y la reacción se agitó a 275,79 kPa (40 psi) H₂ en un agitador Parr durante tres días. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, 98,0 % de rendimiento) como un aceite pardo. MS (apci) m/z = 161,1 (M+H).

50 Etapa E: Preparación de (3R,4R)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: (3R,4R)-4-Amino-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ol (2,50 g, 15,6 mmol), Boc₂O (4,09 g, 18,7 mmol) y PS-DMAP (0,191 g, 1,56 mmol) se combinaron en 50 ml de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 5-20 % de EtOAc/hexanos para

proporcionar el compuesto del título (3,17 g, 78,0 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 261,0$ (M+H).

5 Etapa F: Preparación de 1-(2-metoxietil)-4-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo: Una solución de cloruro de oxalilo (33,51 μl , 0,3841 mmol) en 5 ml de DCM se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió DMSO (54,52 μl , 0,7683 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió gota a gota una solución de (3R,4R)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,1921 mmol) en 2 ml de DCM. La reacción se dejó calentar hasta $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora y después se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota trietilamina (267,7 μl , 1,921 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, después se inactivó con agua y se extrajo con éter (40 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró para proporcionar el compuesto del título bruto (32 mg, 65 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 259,0$ (M+H).

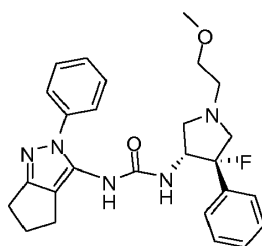
15 Etapa G: Preparación de (3R,4S)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: 1-(2-metoxietil)-4-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (17,0 mg, 0,0658 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y la solución se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de fenil-litio en éter dibutílico (395 μl , 0,197 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con varias porciones de éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron, concentraron y purificaron por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título como alrededor de una mezcla 4:1 con (3R,4R)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (8,5 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 337,1$ (M+H).

25 Etapa H: Preparación de clorhidrato de (3S,4R)-4-amino-1-(2-metoxietil)-3-fenilpirrolidin-3-ol: A una solución del producto de la etapa G (7,0 mg, 0,0208 mmol) en 0,1 ml de isopropanol se añadió una solución de HCl en isopropanol (29,7 μl , 0,208 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró para proporcionar el compuesto del título como alrededor de una mezcla 4:1 con diclorhidrato de (3R,4R)-4-amino-1-(2-metoxietil)-3-fenilpirrolidin-3-ol (6,5 mg, 101 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 237,1$ (M+H).

30 Etapa I: Preparación de 1-((3R,4S)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: El producto de la etapa H (6,5 mg, 0,021 mmol) y DIEA (11 μl , 0,063 mmol) se combinaron en 0,5 ml de DCM y se enfriaron hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (7,4 mg, 0,023 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (3,8 mg, 39 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 462,2$ (M+H).

35

Ejemplo 181

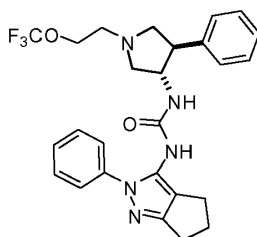


40 1-((3R,4S)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

45 Una mezcla aproximadamente 2:1 de 1-((3R,4S)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea y 1-((3R,4R)-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (5,0 mg, 0,011 mmol) (obtenida como se describió en el Ejemplo 177, Etapa I) se disolvió en DCM (2 ml) y se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió DAST (1,7 mg, 0,011 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH, se concentró y purificó por MPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como alrededor de una mezcla 1:3 con 1-((3R,4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (2,6 mg, 40 % de rendimiento). Los isómeros no se separaron. MS (apci) $m/z = 464,1$ (M+H).

50

Ejemplo 182



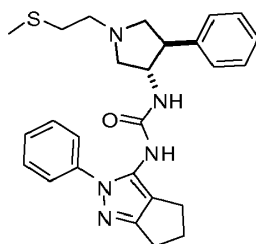
1-(trans-4-phenyl-1-(2-(trifluorometoxi)etil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

5 Etapa A: Preparación de 3-fenil-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo: A una solución de 3-amino-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo (Preparación A2; 40 mg, 0,15 mmol) en DMA (0,5 ml, 0,15 mmol) se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (Ejemplo 38, Etapa C; 58 mg, 0,18 mmol) seguido de enfriamiento en un baño de hielo. Se añadió DIEA (0,080 ml, 0,46 mmol) a la mezcla de reacción, que después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la
10 noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-75 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (30 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 488,0$ (M+H).

15 Etapa B: Preparación de sal de clorhidrato de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(trans-4-fenilpirrolidin-3-il)urea: 3-fenil-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de *trans*-terc-Butilo (30 mg, 0,062 mmol) se trató con HCl 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se concentró al vacío y se trituró en Et₂O para proporcionar el producto (20 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 388,1$ (M+H).

20 Etapa C: Preparación de 1-(trans-4-phenyl-1-(2-(trifluoromethoxy)ethyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(2-phenyl-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-yl)urea: A una solución de DMF (0,5 ml) de sal de clorhidrato de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(*trans*-4-fenilpirrolidin-3-il)urea (16 mg, 0,038 mmol) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (21 μ l, 0,11 mmol) y 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano (8,7 mg, 0,045 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se calentó hasta 40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-75 % de acetonitrilo/agua para
25 proporcionar el compuesto del título (10 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 499,9$ (M+H).

Ejemplo 183

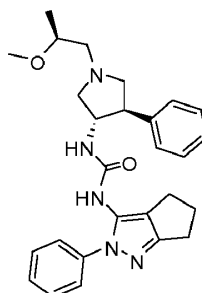


30

1-(trans-1-(2-(metiltio)etil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

35 Preparado como en el Ejemplo 182, sustituyendo 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano por (2-cloroetil)(metil)sulfano para proporcionar el producto (2,6 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) $m/z = 462,1$ (M+H).

Ejemplo 184



40

1-((3S,4R)-1-((S)-2-metoxipropil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

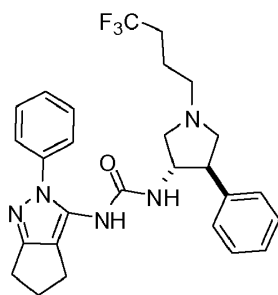
Etapa A: Metanosulfonato de (S)-2-metoxipropilo: Una solución de (S)-2-metoxipropan-1-ol (451 mg, 5,00 mmol) y DIEA (1,74 ml, 10,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió MsCl (0,406 ml, 5,25 mmol) durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas durante el cual la mezcla alcanzó temperatura ambiente. La mezcla se lavó con H₂O fría, NaHCO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. La solución seca se filtró a través de Celite® envasado y se concentró para dar el producto del título como un aceite oro claro (821 mg, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,22 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa B: (3S,4R)-1-((S)-2-metoxipropil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución de (3S,4R)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (comercialmente disponible, 262 mg, 1,00 mmol) y DIEA (348 µl, 2,00 mmol) en DMF (2,0ml) se añadió metanosulfonato de (S)-2-metoxipropilo (252 mg, 1,50 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 21 horas y se añadió metanosulfonato de (S)-2-metoxipropilo (84,0 mg) adicional. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a H₂O (8 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado (2 veces) y se secaron sobre MgSO₄. La solución seca se filtró a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc. La solución se concentró para dar el compuesto del título bruto como un jarabe oro claro (462 mg, 138 % de rendimiento) que se usó directamente en el siguiente Etapa. MS (apci) m/z = 335,1 (M+H).

Etapa C: Diclorhidrato de (3S,4R)-1-((S)-2-metoxipropil)-4-fenilpirrolidin-3-amina: A una solución de (3S,4R)-1-((S)-2-metoxipropil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo en EtOAc (10 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (10,0 ml, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se diluyó con MTBE (50 ml). El precipitado resultante se recogió, lavó con MTBE y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco pegajoso (276 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 235,1 (M+H).

Etapa D: 1-((3S,4R)-1-((S)-2-metoxipropil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-1-((S)-2-metoxipropil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (56,2 mg, 0,240 mmol) en DMF seco (0,8 ml) se añadió DIEA (139 µl, 0,796 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (Ejemplo 38, Etapa E; 75,1 mg, 0,200 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se añadió a H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1M (2 veces), H₂O y NaCl saturado. La solución se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco y ceroso (31 mg, 34 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 460,1 (M+H).

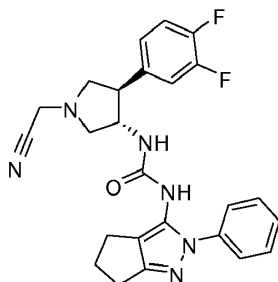
Ejemplo 185



1-((3,4-*trans*)-4-fenil-1-(4,4,4-trifluorobutil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Preparado como en el Ejemplo 182, sustituyendo 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano por 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano para proporcionar el producto (10 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 498,2 (M+H).

Ejemplo 186

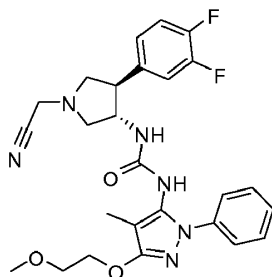


1-((3S,4R)-1-(cianometil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

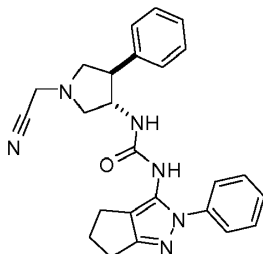
Etapa A: Preparación de (3S,4R)-1-(cianometil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,3352 mmol, adquirido de ACS Scientific) y TEA (51,39 μ l, 0,3687 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió gota a gota 2-bromoacetonitrilo (25,68 μ l, 0,3687 mmol). Después de agitación durante dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 33 % de EtOAc/Hexano para proporcionar el producto como un sólido blanco (98 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 338,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)acetonitrilo: Una mezcla de (3S,4R)-1-(cianometil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (20 mg, 0,059 mmol) en HCl (150 μ l, 0,59 mmol, dioxano 4 N) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se concentró al vacío, se trituró con éter y se secó a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (16 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 238,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-1-(cianometil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución transparente de clorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)acetonitrilo (16 mg, 0,058 mmol) y 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (19 mg, 0,058 mmol) en DMA (0,5 ml) se añadió gota a gota DIEA (0,041 ml, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-55 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (18 mg, 65 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 463,0 (M+H).

Ejemplo 1871-((3S,4R)-1-(cianometil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una solución transparente de clorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)acetonitrilo (Ejemplo 186, Etapa B, 10 mg, 0,037 mmol) y 3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (13 mg, 0,037 mmol) en DMA (180 μ l, 0,037 mmol) se añadió gota a gota DIEA (32 μ l, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta alrededor de 60 °C brevemente (alrededor de 1 minuto), después se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-65 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (12 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 511,1 (M+H).

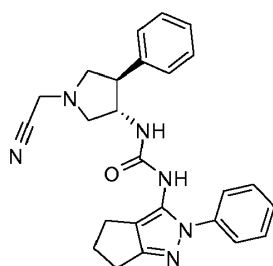
Ejemplo 1881-((3,4-trans)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de (3,4-trans)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución de (3,4-trans)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (206,0 mg, 0,7852 mmol, Preparación A) y TEA (120,4 μ l, 0,8637 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota 2-bromoacetonitrilo (60,16 μ l, 0,8637 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y concentró para proporcionar el producto como un sólido blanco (230 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 302,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 2-((3,4-*trans*)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)acetonitrilo: Una mezcla de (3,4-*trans*)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (230 mg, 0,763 mmol) y HCl (4770 μ l, 19,1 mmol, 4 N dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío, se trató con éter y se secó a alto vacío para proporcionar el producto como un sólido amarillento pálido (180 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 202,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3,4-*trans*)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución transparente de clorhidrato de 2-(3,4-*trans*)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)acetonitrilo (33 mg, 0,14 mmol) y 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (40 mg, 0,13 mmol) en DMA (630 μ l) se añadió gota a gota DIEA (110 μ l, 0,63 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-55 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (45 mg, 84 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 427,1 (M+H).

15 Ejemplo 189



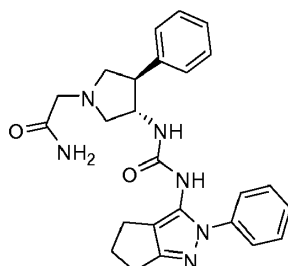
20 1-((3S,4R)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de (3S,4R)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución de (3S,4R)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (535 mg, 2,04 mmol, adquirido de ACS Scientific) y TEA (313 μ l, 2,24 mmol) en THF (8 ml) se añadió gota a gota 2-bromoacetonitrilo (156 μ l, 2,24 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 50 % de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto como un sólido blanco (510 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 302,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)acetonitrilo: Una mezcla de (3S,4R)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (490 mg, 1,63 mmol) y HCl (20 ml, 80 mmol, dioxano 4 N) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío, se trituró con éter y secó a alto vacío para proporcionar un sólido amarillento pálido. LCMS mostró que es decir una mezcla de dos productos. Clorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)acetonitrilo y clorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)acetamida en aproximadamente una relación 1:2; MS (apci pos) m/z = 202,1 y 220,1 (M+H), respectivamente. Esta mezcla de los dos productos se usó directamente en el siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-1-(cianometil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: A una solución transparente del producto bruto de la etapa B (39 mg, 0,16 mmol) en DMA (420 μ l, 0,13 mmol) se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (40 mg, 0,13 mmol), seguido de DIEA (110 μ l, 0,63 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-54 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (11 mg, 21 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 427,1 (M+H).

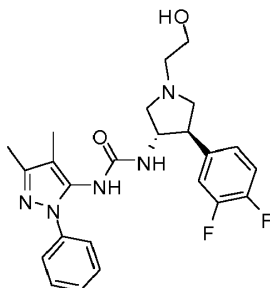
45 Ejemplo 190



2-((3R,4S)-3-fenil-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidin-1-il)acetamida

A una solución transparente del producto bruto del Ejemplo 189, Etapa B que contiene clorhidrato de 2-((3*S*,4*R*)-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)acetamida (39 mg, 0,16 mmol) en DMA (420 μ l, 0,13 mmol) se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (40 mg, 0,13 mmol), seguido de DIEA (110 μ l, 0,63 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-54 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (20 mg, 36 % de rendimiento). MS (apci pos) m/z = 445,1 (M+H).

Ejemplo 191



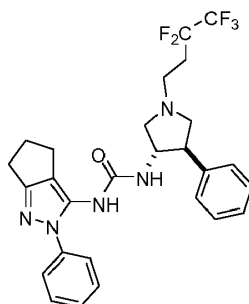
1-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (ACS Scientific, 410 mg, 1,37 mmol), 2-bromoetanol (180 mg, 1,44 mmol) y DIEA (533 mg, 4,12 mmol) se combinaron en 1 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 61,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 343,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 2-((3*S*,4*R*)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)etanol: (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (230 mg, 0,672 mmol) y cloruro de hidrógeno en isopropanol (480 μ l, 3,36 mmol) se combinaron y agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (166 mg, 102 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 243,0 (M+H).

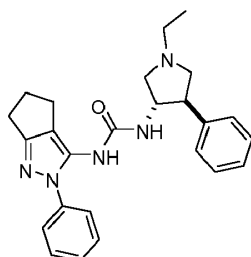
Etapa C: Preparación de 1-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea: Clorhidrato de 2-((3*S*,4*R*)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)etanol (160 mg, 0,574 mmol), 3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (168 mg, 0,547 mmol) y DIEA (286 μ l, 1,64 mmol) se combinaron en 0,5 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 51,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 456,0 (M+H).

Ejemplo 192



1-((*trans*)-1-(3,3,4,4,4-pentafluorofenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)urea (Ejemplo 182, Etapa B, 8,0 mg, 0,021 mmol), 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano (5,7 mg, 0,021 mmol) y DIEA (3,6 μ l, 0,021 mmol) se combinaron en 0,1 ml de DMF y se agitaron a 60°C durante 2 horas. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-65 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg, 29 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 534,1 (M+H).

Ejemplo 193

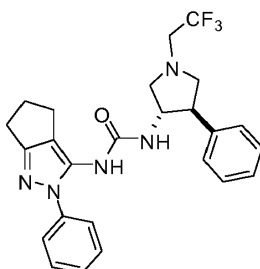


1-((trans)-1-etil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 5 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-((trans)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 182, Etapa B, 5,0 mg, 0,012 mmol), bromoetano (1,3 mg, 0,012 mmol) y DIEA (4,1 μ l, 0,024 mmol) se combinaron en 0,1 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-65 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 416,1 (M+H).

10

Ejemplo 194



15 1-((trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- Etapa A: Preparación de (trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: *Trans-tert*-butil-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato (1,00 g, 3,81 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,06 g, 4,57 mmol) y DIEA (1,48 g, 11,4 mmol) se combinaron en 2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-75 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (1,19 g, 90,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 345,0 (M+H).

20

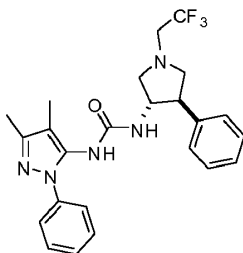
- Etapa B: Preparación de clorhidrato de (trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina: Carbamato de *tert*-butilo (trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-ilo (1,19 g, 3,46 mmol) y HCl (5 N en isopropanol, 1,48 ml, 10,4 mmol) se combinaron y agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 101 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 245,0 (M+H).

25

- Etapa C: Preparación de 1-((trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Clorhidrato de (trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)pirrolidin-3-amina (10,0 mg, 0,0356 mmol), 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (9,48 mg, 0,0297 mmol) y DIEA (15,5 μ l, 0,0891 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-75 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg, 82,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,0 (M+H).

35

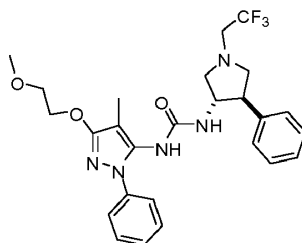
Ejemplo 195



40 1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

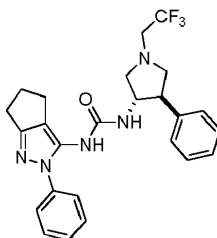
Preparado por el método tal como se describió en el Ejemplo 194, sustituyendo 3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 458,1 (M+H).

5

Ejemplo 19610 1-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-((*trans*)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método como se describió en el Ejemplo 194, sustituyendo 3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (9,3 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 518,1 (M+H).

15

Ejemplo 197

20

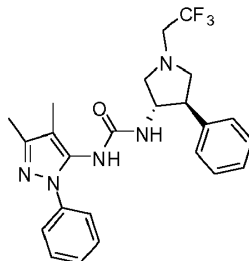
20 1-((*trans*)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 194, Etapas A-C, usando (3*S*,4*R*)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (adquirido de ACS Scientific, No. de catálogo 3-1005) en lugar de *trans*-*tert*-butil-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (7,2 mg, 52 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 470,0 (M+H).

25

Ejemplo 198

30

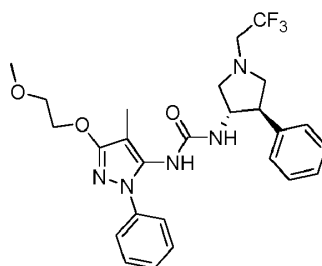
30 1-(3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-((3*S*,4*R*)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

35

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 197, sustituyendo 3,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[*c*]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 67,5 % de rendimiento para la formación de urea). MS (apci) *m/z* = 458,0 (M+H).

40

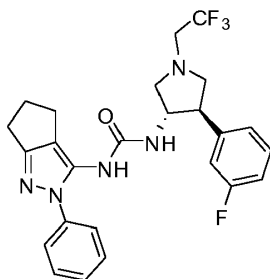
Ejemplo 199



1-(3-(2-metoxi)-4-metil-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 197, sustituyendo 3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (8,9 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

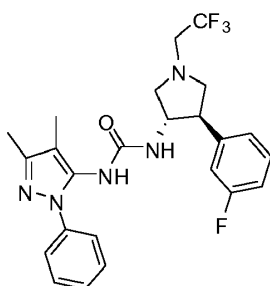
10 **Ejemplo 200**



1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 15 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 194, Etapas A-C usando (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (adquirido de ACS Scientific, No. de catálogo 3-1029) en lugar de *trans*-terc-butil-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-75 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 92 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,1 (M+H).
- 20

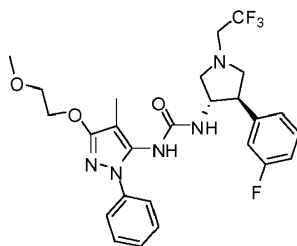
Ejemplo 201



1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

- 25 Preparado por el método tal como se describió en el Ejemplo 200, sustituyendo 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (5,3 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 476,0 (M+H).
- 30

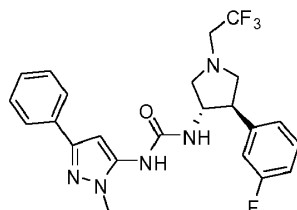
Ejemplo 202



1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 5 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 200, sustituyendo 3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (6,6 mg, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 536,1(M+H).

10 **Ejemplo 203**

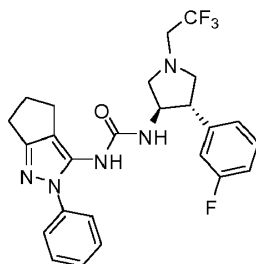


1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 15 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 200, sustituyendo 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-75 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 64 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 462,0 (M+H).

20

Ejemplo 204



25 1-((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 30 Etapa A: Preparación de cloruro de (E)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrililoilo: Ácido (E)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilico (28,1 g, 140 mmol) se suspendió en cloroformo (250 ml) y se añadió DMF (0,1 ml) seguido de cloruro de oxalilo (20,0 ml, 229 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después se evaporó hasta sequedad. Se añadió heptano y la mezcla se concentró para proporcionar el producto (30,6 g, 99,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

- 35 Etapa B: Preparación de (R)-4-bencil-3-((3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)oxazolidin-2-ona: Se disolvió (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (21,8 g, 123 mmol) en THF (600 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (127 ml, 127 mmol) durante 15 minutos y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales a -78 °C. Una solución de cloruro de (E)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrililoilo (28,3 g, 129 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después se retiró THF al vacío, se añadió acetato de etilo (1 l) y la mezcla de reacción se lavó con agua (2 veces) y salmuera, se secó con MgSO₄, filtró y evaporó para dar (R,E)-4-bencil-3-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrililoil)oxazolidin-2-ona (44,3 g, 100 % de rendimiento) como un sólido tostado. El sólido se disolvió en tolueno (500 ml) y después se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,9486 ml, 12,31 mmol). La temperatura se calentó hasta 35 °C y se añadió N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil) metil)metanamina (52,50 ml, 184,7 mmol) durante

20 minutos, manteniendo la temperatura a 25-30 °C con un baño de agua externo. La mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua y se concentró al vacío para obtener un residuo oleoso que se trituró con hexanos, se filtró y lavó con hexanos para obtener un sólido blanco (55,7 g). Este sólido (55,7 g) se suspendió en hexanos (200 ml) y se calentó hasta reflujo. Se añadió benceno (220 ml) hasta que se disolvió el sólido a reflujo. La solución se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y después se colocó en un congelador durante 4 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con 100 ml de hexano/benceno 1:1 frío. El sólido resultante (7,6 g) se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 20-40 % de EtOAc/Hexanos. (*R*)-4-bencil-3-((3*S*,4*R*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)oxazolidin-2-ona (3,2 g, 42 % de rendimiento) eluyó primero seguido de (*R*)-4-bencil-3-((3*R*,4*S*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)oxazolidin-2-ona (3,0 g, 39 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 493,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de ácido (3*R*,4*S*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico: Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % acuoso, 2,38 ml, 23,1 mmol) a una mezcla de monohidrato de hidróxido de litio (0,638 g, 15,2 mmol) y hielo-agua (50 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos y la solución resultante se añadió a una solución de (*R*)-4-bencil-3-((3*R*,4*S*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)oxazolidin-2-ona (3,00 g, 6,09 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se inactivó mediante la adición de Na₂SO₃ acuoso 2M (20 ml) y se agitó durante la noche. El pH se ajustó hasta 6 con KHSO₄ sólido y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto (1,80 g, 88,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) *m/z* = 334,0 (M+H).

Etapa D: Preparación de (3*R*,4*S*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: Ácido (3*R*,4*S*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (120 mg, 0,360 mmol), NEt₃ (150 µl, 1,08 mmol) y difenilfosforil azida (116 µl, 0,539 mmol) se combinaron en 2 ml de tolueno en un recipiente sellado y se agitaron a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió 2-metilpropan-2-olato de litio en THF (1,44 ml, 0,719 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas, se enfrió, concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 20-90 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el producto (61,0 mg, 41,9 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 405,0 (M+H).

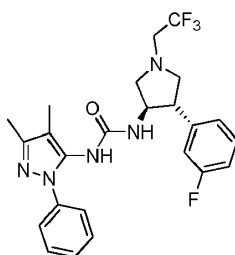
Etapa E: Preparación de (3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: Se disolvió (3*R*,4*S*)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de MeOH y se añadió 10 % de Pd/C (32 mg, 0,030 mmol). La reacción se agitó en un globo cargado con hidrógeno durante 18 horas, se filtró a través de Celite® y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 87 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 281,1 (M+H).

Etapa F: Preparación de (3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-ilcarbamato de *tert*-butilo: (3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (35 mg, 0,12 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (38 mg, 0,16 mmol) y DIEA (65 µl, 0,37 mmol) se combinaron en 0,5 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el producto (30 mg, 66 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 363,0 (M+H).

Etapa G: Preparación de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-amina: (3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,083 mmol) y cloruro de hidrógeno en isopropanol (50 µl, 0,25 mmol) se combinaron en 1 ml de isopropanol y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (21 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 263,0 (M+H).

Etapa H: Preparación de 1-((3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: (3*R*,4*S*)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-3-amina (10,0 mg, 0,0381 mmol), 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (10,1 mg, 0,0318 mmol) y DIEA (16,6 µl, 0,0953 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (12,5 mg, 80,7 % de rendimiento). MS (apci) *m/z* = 488,1 (M+H).

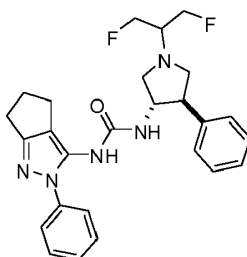
Ejemplo 205



1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-(3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Preparado por el método tal como se describe en Ejemplo 204, Etapa H, sustituyendo 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo por 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (9,3 mg, 58 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 476,0 (M+H).

10 **Ejemplo 206**



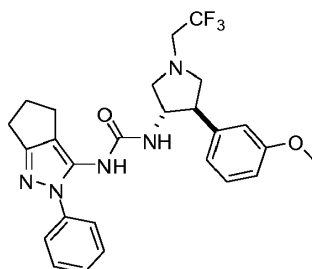
1-((trans)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 15 Etapa A: Preparación de (trans)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: Se disolvió 1,3-difluoropropan-2-ol (150,0 mg, 1,561 mmol) en DCM (5 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DIEA (339,9 µl, 1,952 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (197,0 µl, 1,171 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se añadió *tert*-butil-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato (102,4 mg, 0,3903 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, se cargó en un Samplet usando MeOH y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el producto (119,0 mg, 89,56 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 341,1 (M+H).
- 20

- 25 Etapa B: Preparación de clorhidrato de (trans)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-ilamina: (trans)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (119 mg, 0,350 mmol) y cloruro de hidrógeno (5 N en isopropanol, 210 µl, 1,05 mmol) se combinaron en 1 ml de isopropanol y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (85,0 mg, 101 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 241,1 (M+H).

- 30 Etapa C: Preparación de 1-((trans)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Clorhidrato de (trans)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-ilamina (10,0 mg, 0,0361 mmol), 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (9,62 mg, 0,0301 mmol) y DIEA (15,7 µl, 0,0903 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el producto (11,3 mg, 80,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 466,1 (M+H).
- 35

Ejemplo 207



3-(3-metoxifenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-tert-

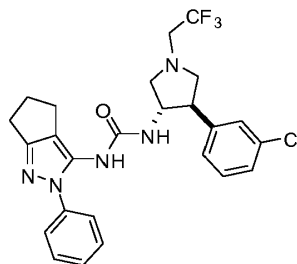
40

butilo

5 Etapa A: Preparación de (*trans*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fenilpirrolidin-3-ilcarbamato de *trans*-terc-butilo: 3-amino-4-(3-metoxifenil) pirrolidina-1-carboxilato de *trans*-terc-butilo (100,0 mg, 0,3420 mmol), 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (99,30 mg, 0,3109 mmol) y DIEA (162,5 μ l, 0,9328 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el producto (102,0 mg, 63,38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

10 Etapa B: Preparación de clorhidrato de 1-((*trans*)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: 3-(3-metoxi-fenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (*Trans*)-terc-butilo (102 mg, 0,197 mmol) y cloruro de hidrógeno en isopropanol (118 μ l, 0,591 mmol) se combinaron en 1 ml de isopropanol y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (80,0 mg, 97,2 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 418,1 (M+H).

20 Etapa C: Preparación de 1-((*trans*)-4-(3-metoxifenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Clorhidrato de 1-((*trans*)-4-(3-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (8,0 mg, 0,018 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (6,1 mg, 0,026 mmol) y DIEA (9,2 μ l, 0,053 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa con 0-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, 76 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

25 **Ejemplo 208**

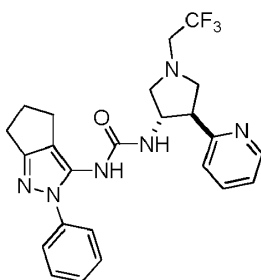
30 1-((*trans*)-4-(3-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

35 Etapa A: Preparación de 3-(3-clorofenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (*trans*)-terc-butilo: Ácido (*trans*)-1-(terc-Butoxi-carbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (150 mg, 0,460 mmol), NEt₃ (193 μ l, 1,38 mmol) y difenilfosforil azida (149 μ l, 0,691 mmol) se combinaron en 2 ml de tolueno en un recipiente sellado y se agitaron a 100°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió y se añadió 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (Tabla 1; 183 mg, 0,921 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 horas, se enfrió, concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el producto (42 mg, 18 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 522,1 (M+H).

40 Etapa B: Preparación de clorhidrato de 1-((*trans*)-4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: 3-(3-cloro-fenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidina-1-carboxilato de (*trans*)-terc-butilo (40 mg, 0,077 mmol) y cloruro de hidrógeno en isopropanol (46 μ l, 0,23 mmol) se combinaron en 10,1 ml de IPA y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (32 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 422,0 (M+H).

50 Etapa C: Preparación de 1-((*trans*)-4-(3-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Clorhidrato de 1-((*trans*)-4-(3-clorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (15 mg, 0,033 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (11 mg, 0,049 mmol) y DIEA (17 μ l, 0,098 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa con 0-80 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (8,2 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 504,0 (M+H).

55 **Ejemplo 209**

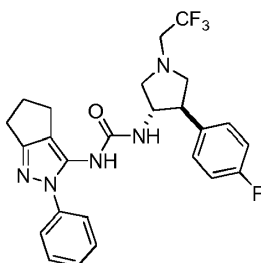


1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-((*trans*)-4-(piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 208, sustituyendo ácido (*trans*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(2-piridil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido (*trans*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. El producto bruto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 23 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 471,1 (M+H).

10

Ejemplo 210

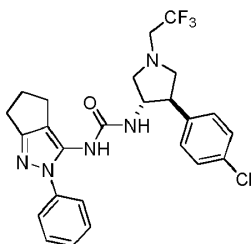


- 15 1-((*trans*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 208, sustituyendo ácido (*trans*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido (*trans*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 65 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

20

Ejemplo 211



25

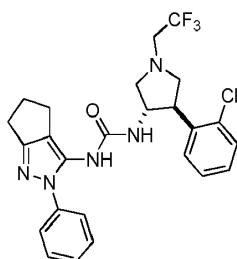
1-((*trans*)-4-(4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 208, usando ácido (*trans*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en lugar de ácido (*trans*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (7,3 mg, 14 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

30

Ejemplo 212

35

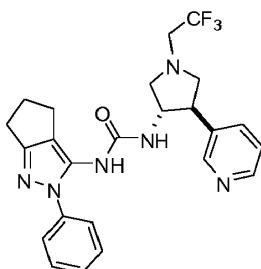


1-((*trans*)-4-(2-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 5 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 208, sustituyendo ácido (*trans*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido (*trans*)-1-(*tert*-butoxi-carbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg, 34 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

10

Ejemplo 213

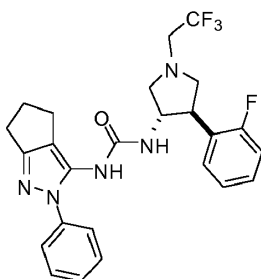


- 15 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-((*trans*)-4-(piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 208, sustituyendo ácido (*trans*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-piridil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido (*trans*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg, 8 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

20

Ejemplo 214

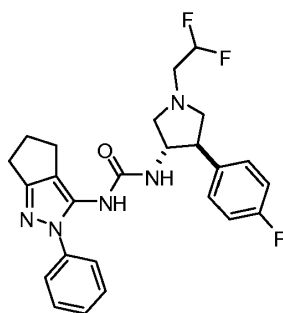


25

1-((*trans*)-4-(2-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 30 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 208, sustituyendo ácido (*trans*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico por ácido (*trans*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (7,7 mg, 57 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

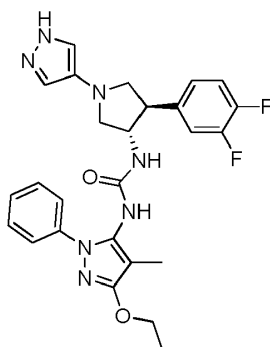
35 **Ejemplo 215**



1-((trans)-4-(4-fluorofenil)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 5 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 210, sustituyendo trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil por trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/H₂O para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, 46 % de rendimiento para la alquilación). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

10 **Ejemplo 216**



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 15 Etapa A: Preparación de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol: A una solución de 4-yodo-1H-pirazol (5,54 g, 28,6 mmol) y K₂CO₃ (4,74 g, 34,3 mmol) in DMF (20 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (4,67 ml, 34,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron éter (80 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la remoción del disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 25 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 g, 89 % de rendimiento). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,97 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).
- 20

- 25 Etapa B: Preparación de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: Una mezcla de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (ACS Scientific, 522 mg, 1,75 mmol), 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol (500 mg, 1,59 mmol), K₂CO₃ (660 mg, 4,78 mmol), ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico (73,3 mg, 0,637 mmol) y Cu(I)I (60,6 mg, 0,318 mmol) se combinó en DMSO (4 ml) en un recipiente sellado y se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con H₂O (20 ml, 2 veces), se secó (MgSO₄), filtró y concentró. Se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 1 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite pardo (376 mg, 49 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).
- 30

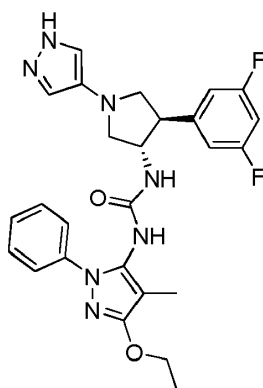
- 35 Etapa C: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ilamina: Una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (376 mg, 0,776 mmol) en EtOH (2 ml) y HCl (5-6M en iPrOH) (3,10 ml, 15,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se concentró al vacío, se diluyó con Et₂O (20 ml, 3 veces) y se concentró para proporcionar el producto como un sólido verdusco-pardo (401 mg, 113 %). MS (apci) m/z = 385,2 (M+H).

- 40 Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-ilamina (40 mg, 0,088 mmol) en DIEA (0,061 ml, 0,35 mmol) y DMA (1 ml) se añadió 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa A comenzando con el Intermedio P135; 29,5 mg, 0,088 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase

inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (24 mg, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 628,3 (M+H).

5 Etapa E: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (22 mg, 0,035 mmol) en TFA (2 ml) se calentó en un tubo de presión hasta 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo, se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (10 ml, 2 veces). El producto bruto se disolvió en MeOH (5 ml), y se retiró TFA residual pasando a través de una resina soportada por polímero (StratoSpheres PL-HCO₃ MP). El producto bruto se
10 purificó por TLC preparatoria (placa de 0,5 mm, eluyó con 10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (13 mg, 73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 508,2 (M+H).

Ejemplo 217

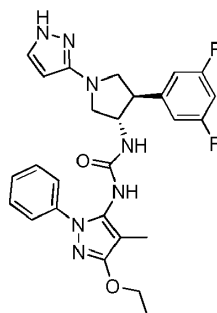


15

1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 216, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo con (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en la etapa B. MS (apci) m/z = 508,2 (M+H).
20

Ejemplo 218

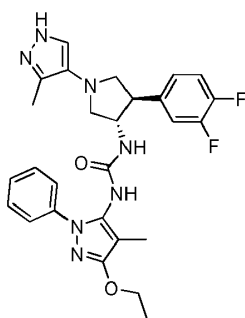


25

1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-3-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 216, reemplazando 4-yodo-1H-pirazol con 3-yodo-1H-pirazol en la etapa A y reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo con (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en la etapa B. MS (apci) m/z = 508,2 (M+H).
30

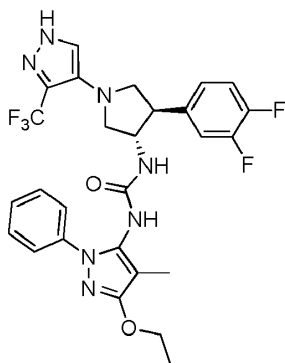
Ejemplo 219



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 5 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 216, reemplazando 4-yodo-1H-pirazol con 4-yodo-3-metil-1H-pirazol en la etapa A. MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

Ejemplo 220

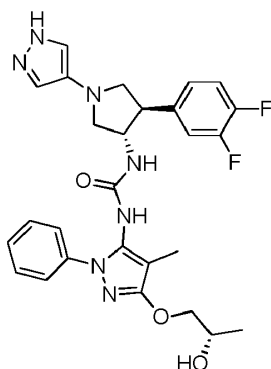


10

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 15 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 216, reemplazando 4-yodo-1H-pirazol con 4-yodo-3-metil-1H-pirazol en la etapa A. MS (apci) m/z = 576,2 (M+H).

Ejemplo 221



20

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

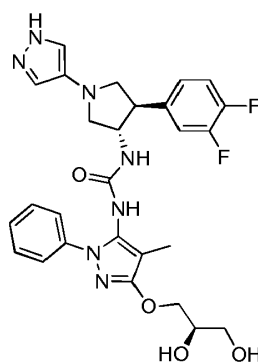
- 25 Etapa A: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidina-3-amina (Ejemplo 216, Etapa C, 35 mg, 0,077 mmol) en DIEA (0,053 ml, 0,31 mmol) y DMA (1 ml) se añadió (S)-fenil 3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa A comenzando con el Intermedio P211; 37 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-95 % de acetonitrilo/agua para
- 30

proporcionar el producto como un sólido blanco (40 mg, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 772,4 (M+H).

5 Etapa B: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-1-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)propan-2-ilo: Una solución de 1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)urea (39 mg, 0,051 mmol) en TFA (2 ml) se calentó en un tubo de presión hasta 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo, se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno (10 ml, 2 veces) para proporcionar el producto como un sólido tostado (32 mg, 99 %). MS (apci) m/z = 634,2 (M+H).

10 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2-hidroxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de (S)-1-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)propan-2-ilo 2,2,2-trifluoroacetato (32 mg, 0,051 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (2 ml) se añadió LiOH acuoso 2M (0,5 ml, 1,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con H₂O (20 ml), se extrajo MeOH/DCM 10:90 (20 ml, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 10 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 538,2 (M+H).

20 Ejemplo 222

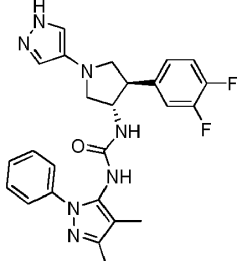
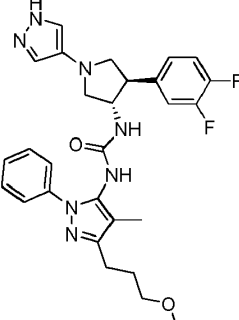
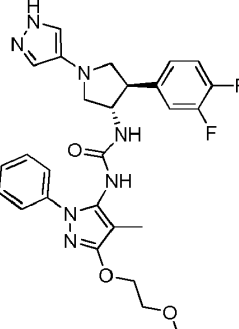
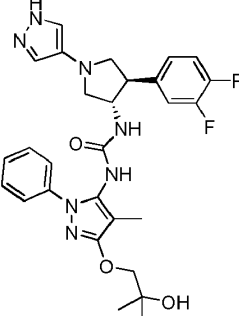
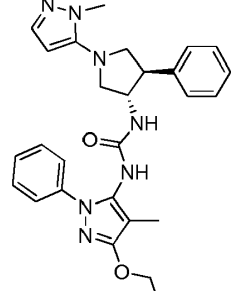


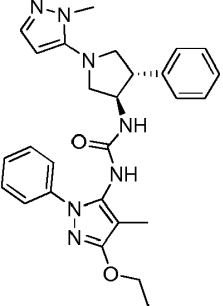
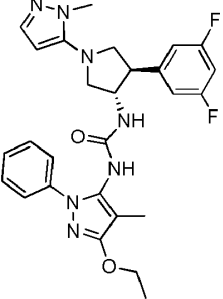
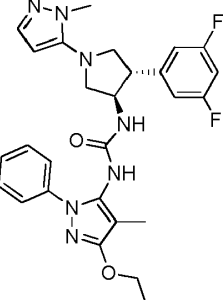
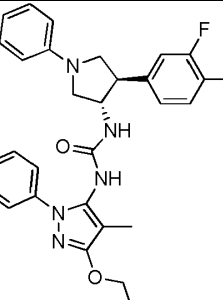
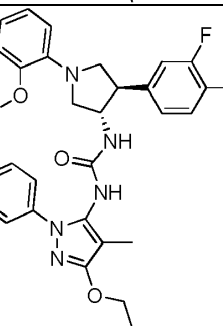
25 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-((R)-2,3-dihidroxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

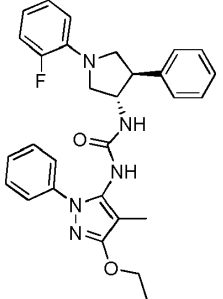
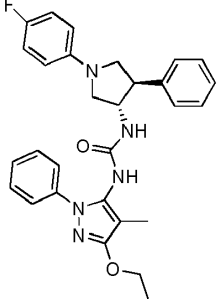
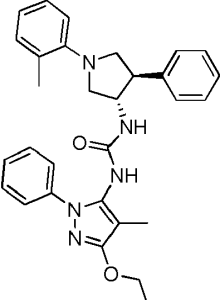
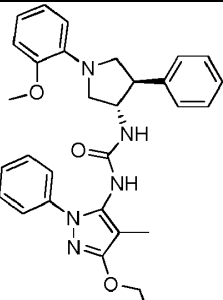
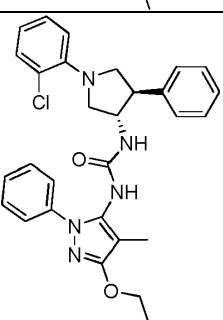
Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 221 reemplazando 3-(2-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo con 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa A comenzando con el Intermedio P209) en la etapa A. MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

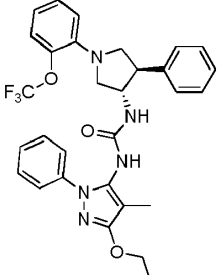
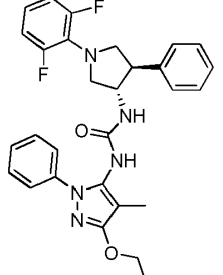
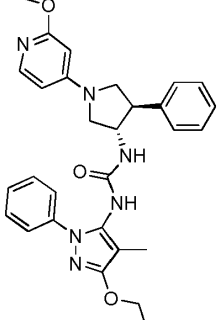
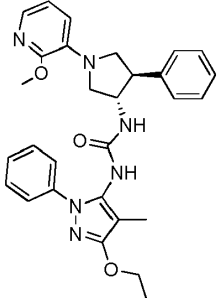
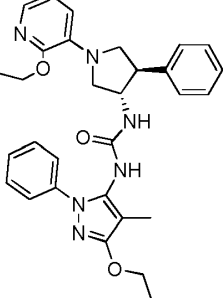
30 Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 216, sustituyendo el material de partida adecuado en las etapas A y B y sustituyendo el intermedio de pirazol adecuado en la etapa D.

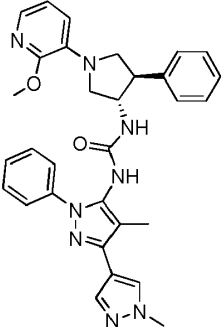
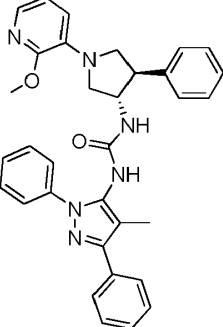
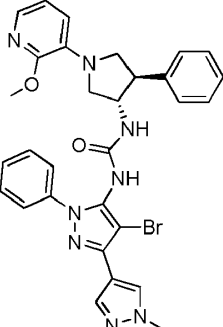
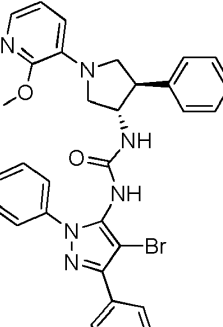
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
223		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluoro-fenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	478,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
224		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	478,2 (M+H)
225		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	536,3 (M+H)
226		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	538,2 (M+H)
227		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	552,2 (M+H)
228		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	486,3 (M+H)

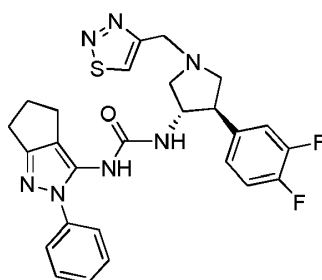
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
229		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	486,3 (M+H)
230		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	522,2 (M+H)
231		1-((3R,4S)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	522,2 (M+H)
232		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-fenilpirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	518,2 (M+H)
233		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	548,3 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
234		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-fluorofenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	500,2 (M+H)
235		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(4-fluorofenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	500,2 (M+H)
236		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metilfenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	496,3 (M+H)
237		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxifenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	512,3 (M+H)
238		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-clorofenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	516,3 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
239		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-fenil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-3-il)urea	566,2 (M+H)
240		1-((3S,4R)-1-(2,6-difluorofenil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	566,2 (M+H)
241		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxipiridin-4-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	487,2 (M+H)
242		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	513,3 (M+H)
243		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-etoxipiridin-3-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	527,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
244		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	513,2 (M+H)
245		1-((3S,4R)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea	545,3 (M+H)
246		1-(4-bromo-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	613,2 (M+H)
247		1-(4-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenilpirrolidin-3-il)urea	611,2 (M+H)

Ejemplo 248

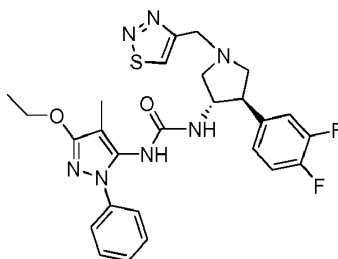


1-((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

5 Etapa A: Preparación de ((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo: Se combinaron (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,503 mmol), 1,2,3-tiadiazol-4-carbaldehído (68,9 mg, 0,603 mmol) y DIEA (186 μ l, 1,01 mmol) en 1 ml de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (213 mg, 1,01 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El material bruto se purificó por
10 cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto (168 mg, 0,424 mmol, 84,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 397,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-amina: Se combinaron (3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (150 mg, 0,378 mmol) y HCl 5N en IPA (378 μ l, 1,89 mmol) en 1 ml de IPA y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para proporcionar el producto (140 mg, 0,379 mmol, 100 % de
15 rendimiento). MS (apci) m/z = 297,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea: Diclorhidrato de (3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-amina (20 mg, 0,054 mmol), 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (16 mg, 0,049 mmol, preparado como se describe para el Ejemplo 38, Etapa E) y DIEA (26 μ l, 0,15 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un
20 Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,046mmol, 93 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

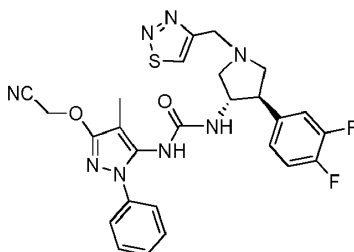
Ejemplo 249

30 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 216, Etapa C usando 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (que se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa A, comenzando con el Intermedio P135) en lugar de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,043 mmol, 87 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).
35

Ejemplo 250

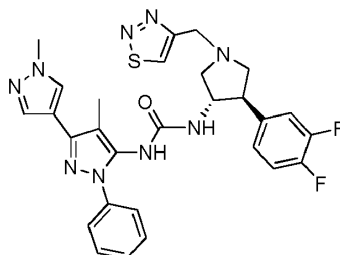
40



45 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(cianometoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 216, Etapa C, usando 3-(cianometoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo en lugar de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg, 0,0062 mmol, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z =

551,2 (M+H).

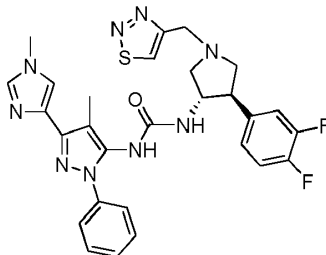
Ejemplo 251

5

1-((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea

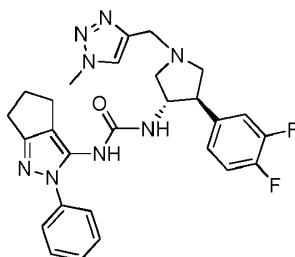
10 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 216, Etapa C, usando 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (9,2 mg, 0,025 mmol) en lugar de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 0,0073 mmol, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 576,2 (M+H).

15

Ejemplo 252

20 1-((3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

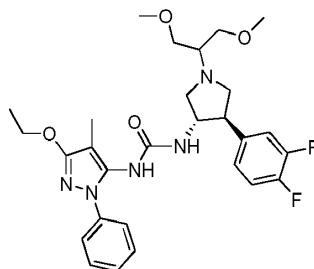
25 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 216, Etapa C, usando cloruro de 1-metil-4-(4-metil-5-(fenoxicarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-3-ilo en lugar de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo y agregando un equivalente extra de diclorhidrato de (3S,4R)-1-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, 0,011 mmol, 42 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 576,2 (M+H).

Ejemplo 253

35 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

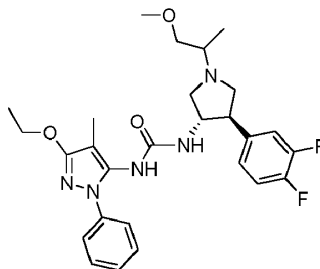
40 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 216, usando 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído en lugar de 1,2,3-tiadiazol-4-carbaldehído en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,033 mmol, 76 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Ejemplo 254

5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 249, usando 1,3-dimetoxipropan-2-ona en lugar de 1,2,3-tiadiazol-4-carbaldehído en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (17,3 mg, 0,0318 mmol, 57,4 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Ejemplo 255



15

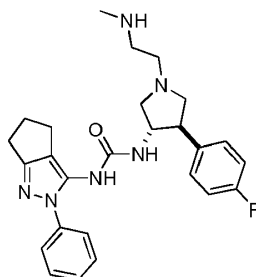
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 249, usando 1-metoxipropan-2-ona en lugar de 1,2,3-tiadiazol-4-carbaldehído en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (8,2 mg, 0,016 mmol, 70,1 % de rendimiento para 3 Etapas). MS (apci) m/z = 514,3 (M+H).

20

Ejemplo 256

25



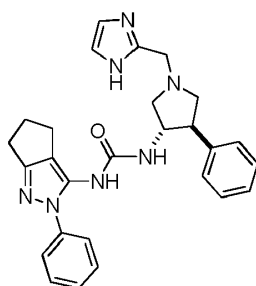
1-((trans)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-(metilamino)etil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Clorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-il)urea (11 mg, 0,0249 mmol, preparado como para el Ejemplo 210), 2-yodo-N-metil-N-tritiletanamina (19,1 mg, 0,0448 mmol) y DIEA (9,65 mg, 0,0747 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl (7N en IPA, 35,6 µl, 0,249 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió NaOH 1N (2 ml) y la reacción se extrajo con varias porciones de DCM en un material sinterizado separador de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-60 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 0,00476 mmol, 19,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

35

Ejemplo 257

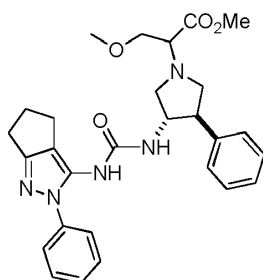
40



1-((trans)-1-((1H-imidazol-2-il)metil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

- 5 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-((trans)-4-fenil-pirrolidin-3-il)urea (15 mg, 0,039 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 182, Etapa B), clorhidrato de 2-(clorometil)-1H-imidazol (5,9 mg, 0,039 mmol) y DIEA (14 μ l, 0,077 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (7,9 mg, 0,017 mmol, 44 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

Ejemplo 258

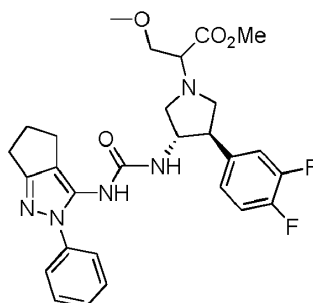


- 15 3-metoxi-2-((trans)-3-fenil-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidin-1-il)propanoato de metilo

- 20 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-((trans)-4-fenil-pirrolidin-3-il)urea (30 mg, 0,077 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 182, Etapa B), 2-bromo-3-metoxipropanoato de metilo (15 mg, 0,077 mmol) y DIEA (29 μ l, 0,15 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,048 mmol, 62 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

25

Ejemplo 259

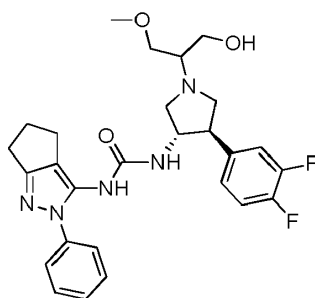


- 30 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 194, sustituyendo 2-bromo-3-metoxipropanoato de metilo por trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo y agitando durante 3 días en lugar de 1 hora en la etapa A. El producto final se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 0,482 mmol, 83,5 % de rendimiento durante 3 Etapas) como una mezcla de diastereómeros. MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

35

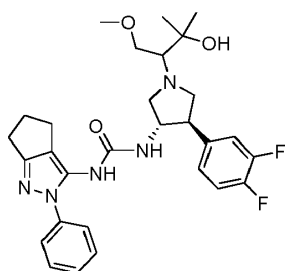
Ejemplo 260



5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclo-penta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidin-1-il)-3-metoxipropanoato de metilo (200 mg, 0,371 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 259) se disolvió en 5 ml de THF y la solución se enfrió hasta 0°C. LiAlH₄ (28,1 mg, 0,741 mmol) se añadió y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió decahidrato de sulfato de sodio (1194 mg, 3,71 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,0391 mmol, 10,5 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. MS (apci) m/z = 512,3 (M+H).

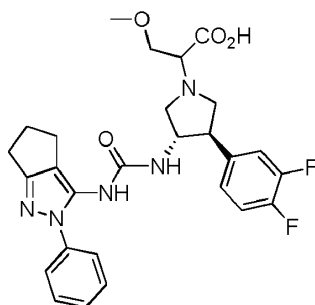
15 **Ejemplo 261**



20 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(3-hidroxi-1-metoxi-3-metilbutan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

25 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclo-penta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidin-1-il)-3-metoxipropanoato de metilo (20 mg, 0,037 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 12) se disolvió en 1 ml de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (2M en THF, 93 µl, 0,19 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. H₂O (2 ml) se añadió y la reacción se extrajo con DCM (5ml, 2 veces) en un material sinterizado separador de fases. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (7,9 mg, 0,015 mmol, 39 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. MS (apci) m/z = 539,6 (M+H).

30 **Ejemplo 262**

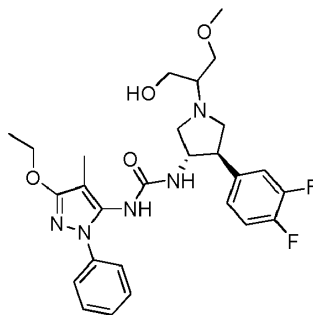


35 Clorhidrato del ácido 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidin-1-il)-3-metoxipropanoico

2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-ciclo-penta[c]pirazol-3-il)ureido)pirrolidin-1-il)-3-

metoxipropanoato de metilo (300 mg, 0,556 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 259) y NaOH (1N acuoso, 834 μ l, 0,834 mmol) se combinaron en 1 ml de MeOH y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-50 % de acetonitrilo/HCl acuoso 0,01M como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (298 mg, 0,530 mmol, 95,4 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. MS (apci) m/z = 526,2 (M+H).

Ejemplo 263



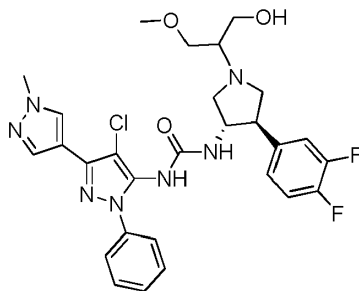
10 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

15 Etapa A: Preparación de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: 2-((3S,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metoxipropanoato de metilo (220 mg, 0,531 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 259, Etapa A), se disolvió en 5 ml de THF y se añadió NaBH₄ (100 mg, 2,65 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a 40 °C durante 3 h y después a 50 °C durante la noche. La reacción se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (154 mg, 0,399 mmol, 75,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 387,2 (M+H).

25 Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ol. (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,311 mmol) y HCl (5N en IPA, 186 μ l, 0,932 mmol) se combinaron en 5 ml de DCM y se agitaron a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 0,304 mmol, 97,9 % de rendimiento).

30 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Diclorhidrato de 2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metoxipropan-1-ol (13,0 mg, 0,0362 mmol), 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa A comenzando con el Intermedio P135; 10,2 mg, 0,0302 mmol) y DIEA (11,7 mg, 0,0905 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (10,9 mg, 0,0206 mmol, 68,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

Ejemplo 264

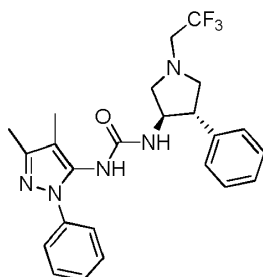


40 1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4-bipirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)urea

45 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 263, usando 4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo en lugar de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para

proporcionar el compuesto del título (17,2 mg, 0,0293 mmol, 63,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 586,2 (M+H).

Ejemplo 265



5

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea

10 Etapa A: Separación de clorhidrato de (trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina racémico. Clorhidrato de (trans)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina (3,80 g, 11,0 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 194, Etapa B) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando una columna Chiral Tech Chiralcell OD-H de 20 mm x 250 mm, No. de pieza 14345, El eluyente fue CO₂:MeOH supercrítico 9:1 con 0,1 % de NH₄OH como un modificador. El pico 1 se aisló para proporcionar (3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina (1,07 g, 3,81 mmol, 34,6 % de rendimiento, 98 % ee). MS (apci) m/z = 245,1 (M+H).

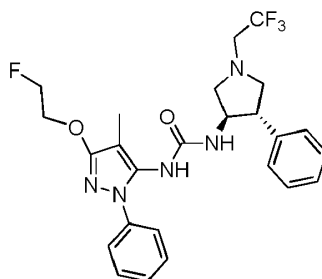
15

20 Etapa B: Preparación de 1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea. (3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)pirro-lidin-3-amina (15,0 mg, 0,0614 mmol), 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (17,2 mg, 0,0558 mmol) y DIEA (21,6 mg, 0,167 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (7,2 mg, 0,0157 mmol, 28,2 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 458,2 (M+H).

25

Ejemplo 266

25

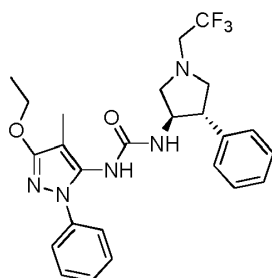


1-(3-(2-fluoroetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

30 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(2-fluoroetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo en lugar de 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 0,0044 mmol, 26 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,2 (M+H).

Ejemplo 267

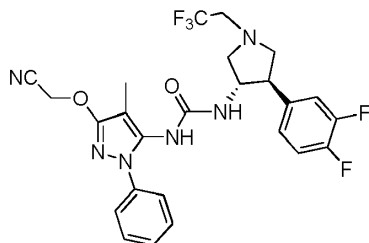
35



1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B usando 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (que se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa A, comenzando con el Intermedio P135) en lugar de 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (7,1 mg, 0,0146 mmol, 42,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

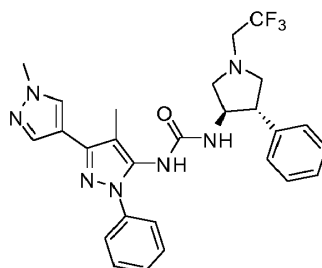
Ejemplo 268



10 1-(3-(cianometoxi)-4-metil-1-fenil-1-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-(cianometoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo en lugar de 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (11,4 mg, 0,0229 mmol, 67,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

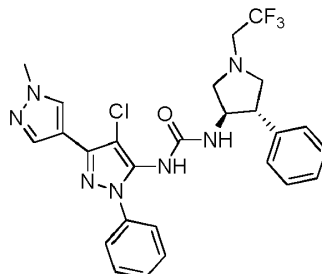
Ejemplo 269



20 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo en lugar de 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,1 mg, 0,012 mmol, 68 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

Ejemplo 270

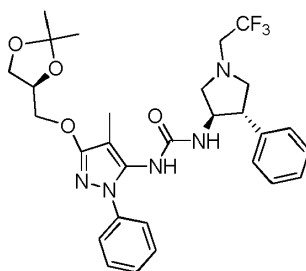


30 1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo en lugar de 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (11,3 mg, 0,0208 mmol, 60,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Ejemplo 271

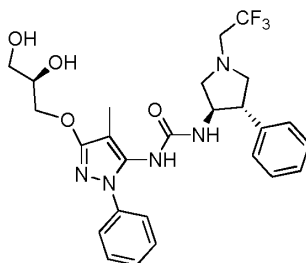
40



5 1-(3-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa B, usando 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo en lugar de 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg, 0,00976 mmol, 28,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 574,3 (M+H).

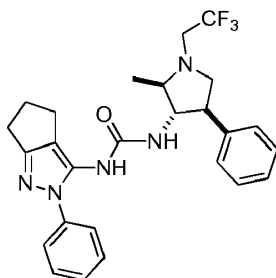
10 **Ejemplo 272**



15 1-(3-(((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

1-3-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea (4,4 mg, 0,0077 mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 7) y HCl (7N en IPA, 3,3 µl, 0,023 mmol) se combinaron en 0,2 ml de IPA y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se añadió DIEA (1,3 µl, 0,0077 mmol). El material bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-60 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (3,7 mg, 0,0069 mmol, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

25 **Ejemplo 273**



30 (R,S)-1-((2α,3β,4α)-2-metil-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Etapa A: Preparación de N-bencil-1-(trimetilsilil)etanamina: (1-cloroetil)trimetilsilano (6,3 g, 46,1 mmol) y bencilamina (14,8 g, 138 mmol) se combinaron en un recipiente de presión y se calentaron a 180 °C durante la noche. La reacción se absorbió en EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH 1N (100 ml), se secó (MgSO₄) y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 10 % de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título (8,10 g, 39,1 mmol, 84,7 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 208,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de N-bencil-N-(metoximetil)-1-(trimetilsilil)etanamina. Una mezcla de formaldehído (37 % de solución acuosa, 3,45 ml, 46,3 mmol) y metanol (1,88 ml, 46,3 mmol) a 0 °C se trató con N-bencil-1-(trimetilsilil)etanamina (8,00 g, 38,6 mmol) en pequeñas porciones durante 10 minutos. Se usó MeOH adicional (2

ml) para enjuagar en amina residual. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas, se añadió K₂CO₃ (8,00 g, 57,9 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se decantó en un matraz nuevo con la ayuda de una pequeña cantidad de Et₂O y se añadió K₂CO₃ adicional (50 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O y se concentró cuidadosamente para proporcionar el compuesto del título (9,60 g, 38,2 mmol, 99,0 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. (MS (apci) m/z = 208,1 (M+2H-CH₂OCH₃)).

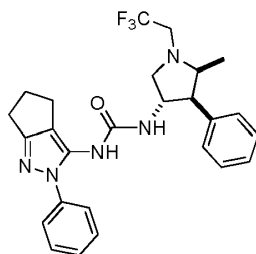
Etapa C: Preparación de (R,S)-(2 α ,3 β ,4 α)-1-bencil-2-metil-3-nitro-4-fenilpirrolidina y (R,S)-(3 β ,4 α ,5 α)-1-bencil-2-metil-4-nitro-3-fenilpirrolidina. Una solución de (E)-(2-nitrovinil)benceno (0,500 g, 3,35 mmol) y TFA (0,0258 ml, 0,335 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota N-bencil-N-(metoximetil)-1-(trimetilsilil)etanamina (1,01 g, 4,02 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se cargó en un Samplet usando MeOH (2 ml) y DIEA (0,584 ml, 3,35 mmol) y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0,1 % de acetato de amonio tamponado con 5-95 % de acetonitrilo/agua, para proporcionar los compuestos del título (287 mg, 0,925 mmol, 56,5 % de rendimiento) como una mezcla 5:3, (MS (apci) m/z = 297,1 (M+H)).

Etapa D: Preparación de (R,S)-1-((2 α ,3 β ,4 α)-1-bencil-2-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea y (R,S)-1-((3 β ,4 α ,5 α)-1-bencil-5-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea. ((2 α ,3 β ,4 α)-1-bencil-2-metil-3-nitro-4-fenilpirrolidina y (3 β ,4 α ,5 α)-1-bencil-2-metil-4-nitro-3-fenilpirrolidina (110 mg de una mezcla 5:3, 0,371 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF y se añadió Níquel Raney (3,18 mg, 0,0371 mmol). La reacción se agitó en un globo de H₂ durante 3 días, se filtró a través de Celite®, se concentró y se absorbió en 0,2 ml de DMF. Se agregaron 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato de fenilo (149 mg, 0,467 mmol) y DIEA (222 μ l, 1,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar los compuestos del título (172 mg, 0,350 mmol, 82 % de rendimiento) como una mezcla ~7:3, (MS (apci) m/z = 492,3 (M+H)).

Etapa E: Preparación de (R,S)-1-((2 α ,3 β ,4 α)-2-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea y 1-((3 β ,4 α ,5 α)-5-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea. 1-((2 α ,3 β ,4 α)-1-bencil-2-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea y 1-((3 β ,4 α ,5 α)-1-bencil-5-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (170 mg de una mezcla 7:3, 0,346 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF y se añadió 10 % de Pd/C (36,8 mg, 0,0346 mmol). La reacción se agitó en un globo de H₂ durante 16 horas, se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar los compuestos del título (133 mg, 0,335 mmol, 96 % de rendimiento) como una mezcla ~7:3, (MS (apci) m/z = 402,2 (M+H)).

Etapa F: Preparación de (R,S)-1-((2 α ,3 β ,4 α)-2-metil-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea y 1-((2 α ,3 β ,4 α)-2-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea y 1-((3 β ,4 α ,5 α)-5-metil-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea (20 mg de una mezcla 7:3, 0,050 mmol) y DIEA (8,7 μ l, 0,050 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (35 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se cargó en un Samplet y se separó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua. El pico 1 se aisló para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg, 0,0062 mmol, 12 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 484,2 (M+H)).

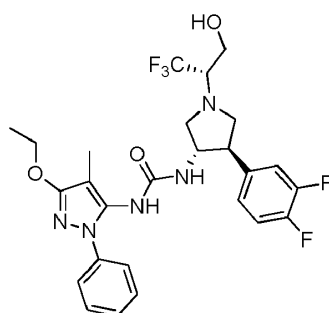
Ejemplo 274



(R,S)-1-((3 β ,4 α ,5 α)-5-metil-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea

Preparado por el método descrito en el Ejemplo 9, aislando el pico 2 en lugar del pico 1 en la etapa F, para proporcionar el compuesto del título (1,9 mg, 0,0039 mmol, 7,9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

Ejemplo 275



5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

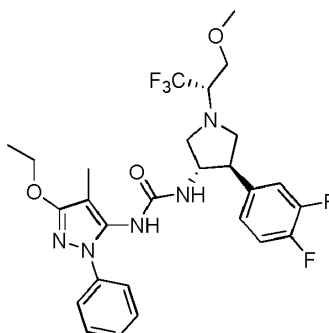
Etapa A: Preparación de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (900 mg, 3,017 mmol), (R)-2-(trifluorometil)oxirano (338,0 mg, 3,017 mmol) y DIEA (779,8 mg, 6,034 mmol) se combinaron en 2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (1144 mg, 2,788 mmol, 92,40 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de metanosulfonato de (R)-3-((3S,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo. (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (900 mg, 2,19 mmol) se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIEA (1146 µl, 6,58 mmol) seguido de MsCl (204 µl, 2,63 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-90 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (805 mg, 1,65 mmol, 75,1 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 489,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de (S)-2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol. Cloruro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (25 % de solución en H₂O, 3144 mg, 2,46 mmol) y metanosulfonato de (R)-3-((3S,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (800 mg, 1,64 mmol) se combinaron en 0,5 ml de THF y se calentaron a 150°C durante 3 días. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-50 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (287 mg, 0,925 mmol, 56,5 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 311,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea. (S)-2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (10 mg, 0,032 mmol), 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa A comenzando con el Intermedio P135; 9,1 mg, 0,027 mmol) y DIEA (10 mg, 0,081 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (8,1 mg, 0,015 mmol, 54 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

Ejemplo 276



40 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: (S)-2-((3S,4R)-3-amino-4-(3,4-difluoro-fenil)pirrolidin-1-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (120 mg, 0,387

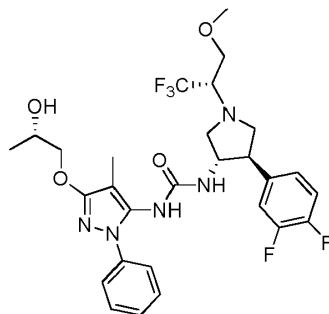
mmol, preparado tal como se describe en el Ejemplo 11, Etapa C), Boc₂O (92,9 mg, 0,425 mmol) y PS-DMAP (27,2 mg, 0,0387 mmol) se combinaron en 5 ml de CH₂Cl₂ y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Boc₂O (30 mg, 0,14 mmol) adicional seguido de PS-DMAP (27,2 mg, 0,0387 mmol) adicional. La reacción se dejó reposar durante 2 horas, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-95 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 0,154 mmol, 39,7 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 411,2 (M+H)).

Etapa B: Preparación de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo. (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (25 mg, 0,061 mmol) y Ag₂O (28 mg, 0,12 mmol) se combinaron en 1 ml de tolueno y se agitaron a 0°C. Se añadió yodometano (10 mg, 0,073 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se agregaron acetonitrilo (0,5 ml) e yodometano (10 mg, 0,073 mmol) adicional y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de Celite®, se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-95 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,052 mmol, 85 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 425,2 (M+H)).

Etapa C: Preparación de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-amina. (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (20 mg, 0,0471 mmol) y HCl (5N en IPA, 37,7 µl, 0,188 mmol) se combinaron en 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,0463 mmol, 98,2 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 325,1 (M+H)).

Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea. Diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-amina (7,5 mg, 0,019 mmol), 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa A, comenzando con el Intermedio P135; 5,8 mg, 0,017 mmol) y DIEA (6,7 mg, 0,051 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-90 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 0,012 mmol, 70 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 568,2 (M+H)).

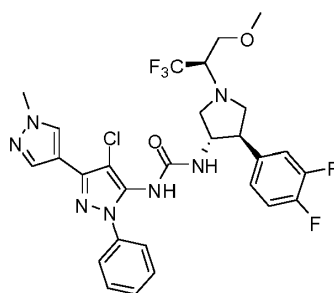
Ejemplo 277



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 12, Etapa D, usando 3-(2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo en lugar de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (7,7 mg, 0,013 mmol, 75 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

Ejemplo 278



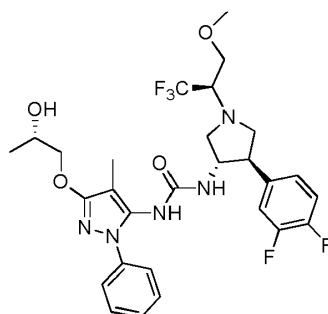
1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)urea

5 Etapa A: Preparación de metanosulfonato de (S)-3-((3S,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo. (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1000 mg, 3,352 mmol), (S)-2-(trifluorometil)oxirano (413,2 mg, 3,687 mmol) y DIEA (866,4 mg, 6,704 mmol) se combinaron en 2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (285,4 μ l, 3,687 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (285,4 μ l, 3,687 mmol) adicional dos veces más con agitación durante 20 minutos cada uno. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (1194 mg, 2,444 mmol, 72,92 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 411,1 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-amina. Sulfato de hidrógeno de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (281 mg, 0,737 mmol) y metanosulfonato de (S)-3-((3S,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo (180 mg, 0,368 mmol) se combinaron en 10 ml de MeOH en un recipiente de presión y se calentaron a 170°C durante 20 horas. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-95 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 0,207 mmol, 56,1 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 425,1 (M+H).

25 Etapa C: 1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)urea. 4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (25 mg, 0,0635 mmol), diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-amina (27,7 mg, 0,069 mmol) y DIEA (24,6 mg, 0,190 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (17,2 mg, 0,0276 mmol, 43,4 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 624,2 (M+H).

Ejemplo 279



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoro-3-metoxipropan-2-il)pirrolidin-3-il)-3-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

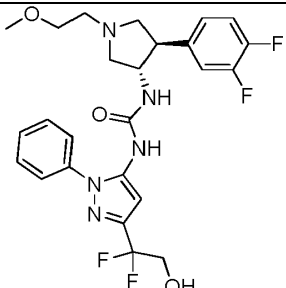
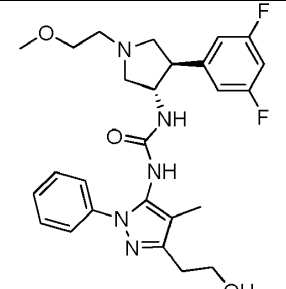
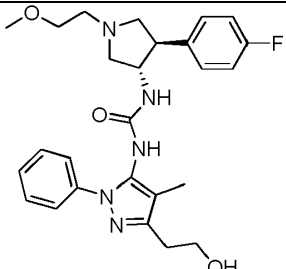
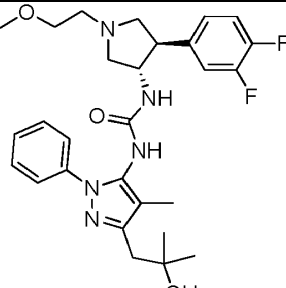
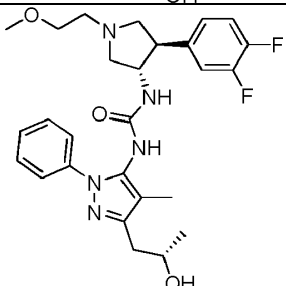
40 Preparado por el método tal como se describe en el Ejemplo 14, Etapa C, usando 3-(2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de (S)-fenilo en lugar de 4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-75 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (13,0 mg, 0,0218 mmol, 95,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

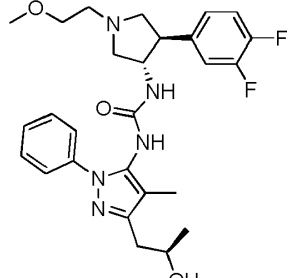
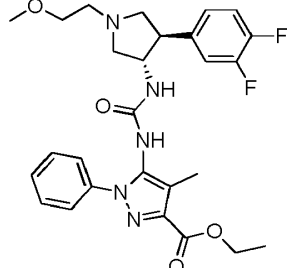
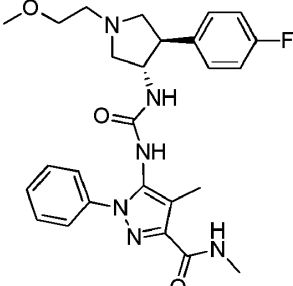
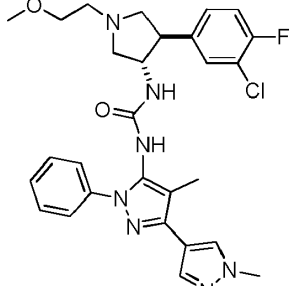
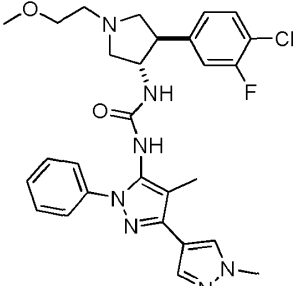
45 El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 52 usando los materiales de partida apropiados.

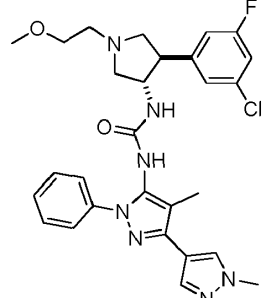
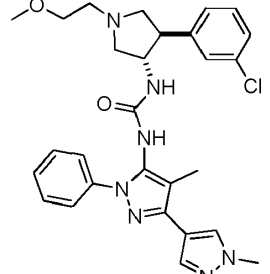
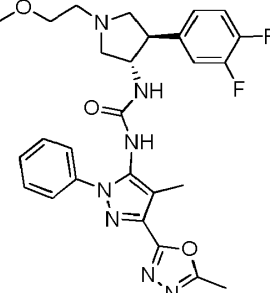
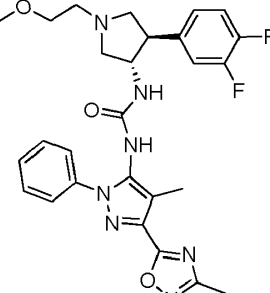
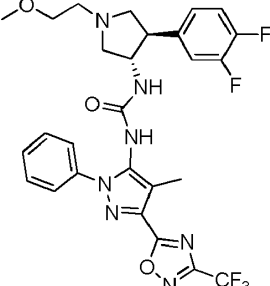
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	
280		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metil-4-(metiltio)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa B, usando los materiales de partida apropiados.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
281		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	528,3 (M+H)
282		1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	536,3 (M+H)
283		1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	536,2 (M+H)
284		1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	518,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
285		1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	522,2 (M+H)
286		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	500,3 (M+H)
287		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	482,3 (M+H)
288		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxil-2-metilpropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	528,3 (M+H)
289		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((S)-2-hidroxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	514,3 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
290		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((R)-2-hidroxiopropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	514,3 (M+H)
291		5-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo	528,3 (M+H)
292		5-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	495,2 (M+H)
293		1-(<i>trans</i> -4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	552,2 (M+H)
294		1-(<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	552,2 (M+H)

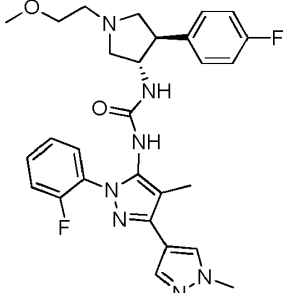
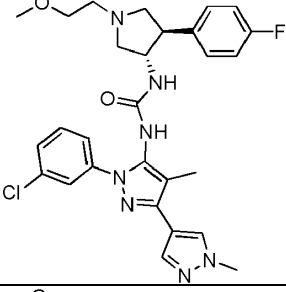
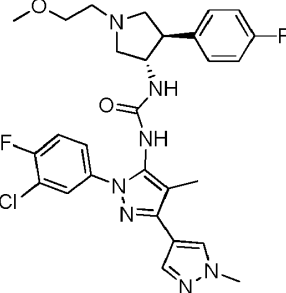
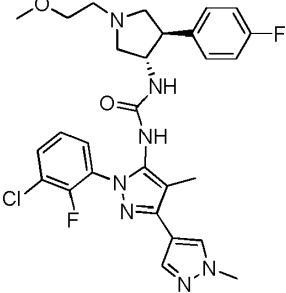
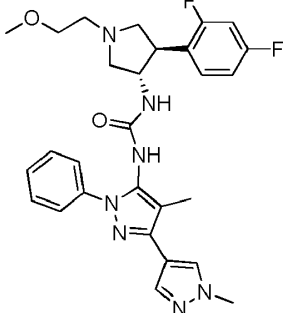
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
295		1-(<i>trans</i> -4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	552,2 (M+H)
296		1-(<i>trans</i> -4-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	534,2 (M+H)
297		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	538,2 (M+H)
298		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	538,2 (M+H)
299		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)urea	592,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
300		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-il)urea	574,2 (M+H)
301		5-(3-(<i>trans</i> -4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	529,2 (M+H)
302		5-(3-(<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	529,2 (M+H)
303		1-(<i>trans</i> -4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	579,2 (M+H)
304		1-(<i>trans</i> -4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	579,2 (M+H)

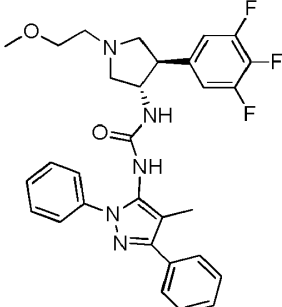
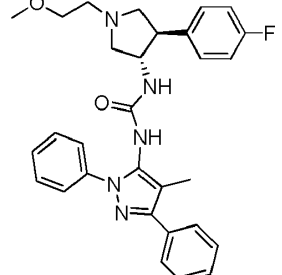
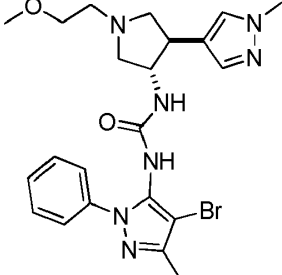
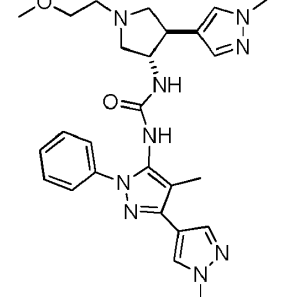
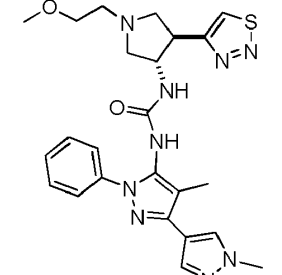
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
305		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4,5'-trimetil-1-fenil-1H,1H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)
306		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4,5'-trimetil-1-fenil-1H,1H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)
307		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4,5'-trimetil-1-fenil-1H,1H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea	532,3 (M+H)
308		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2',4,5'-trimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)
309		1-(4-ciclopropil-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	562,2 (M+H)

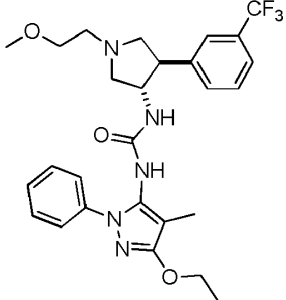
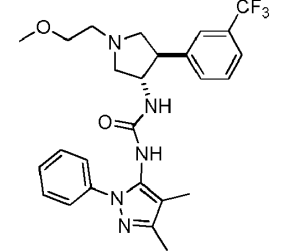
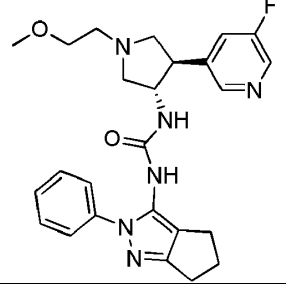
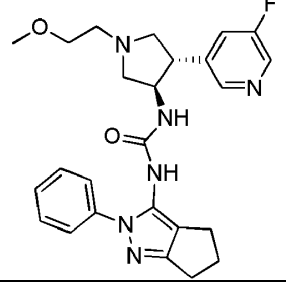
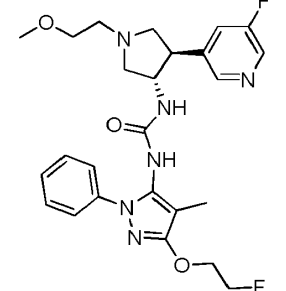
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
310		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-isopropil-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	564,3 (M+H)
311		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-etil-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)
312		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(4-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	554,2 (M+H)
313		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(3-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	554,2 (M+H)
314		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(2-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	554,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
315		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(3-clorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	571,2 (M+H)
316		1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	589,2 (M+H)
317		1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	589,2 (M+H)
318		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(4-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	568,2 (M+H)
319		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(3-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	568,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
320		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(2-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	568,2 (M+H)
321		1-((3S,4R)-4-(3,4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(3-clorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)
322		1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	568,2 (M-H).
323		1-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	568,2 (M-H).
324		1-((3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	536,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
325		1-((3S,4R)-4-(3-cianofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	523,2 (M+H)
326		1-((3S,4R)-4-(4-cianofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	523,2 (M+H)
327		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(p-tolil)pirrolidin-3-il)urea	514,3 (M+H)
328		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea	532,2 (M+H)
329		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea	532,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
330		1-((3S,4R)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea	550,2 (M+H)
331		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea	514,3 (M+H)
332		1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-trans-1-(2-metoxietil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)urea	502,1 (M+H)
333		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-1-(2-metoxietil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-3-il)urea	519,2 (M+H)
334		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((trans-1-(2-metoxietil)-4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)pirrolidin-3-il)urea	507,6 (M+H)

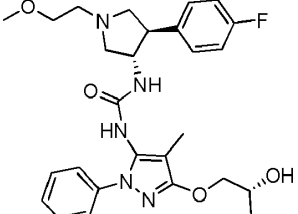
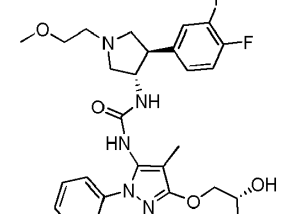
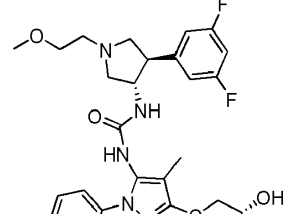
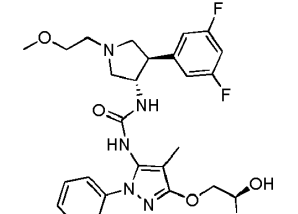
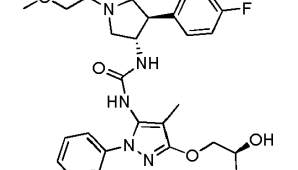
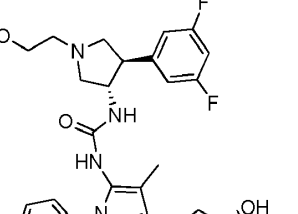
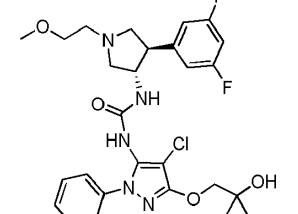
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
335		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(trans-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)urea	532,3 (M+H)
336		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-il)urea	502,2 (M+H)
337		1-((3S,4R)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	465,2 (M+H)
338		1-((3R,4S)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	465,2 (M+H)
339		1-(3-(2-fluoroetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	501,2 (M+H)

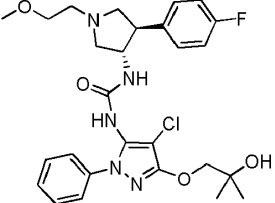
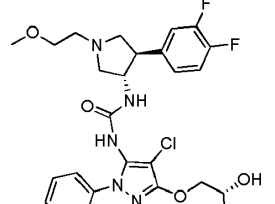
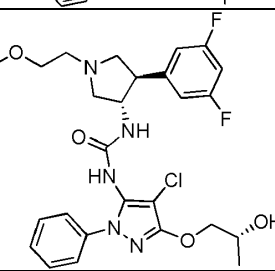
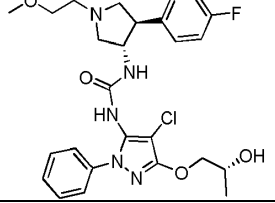
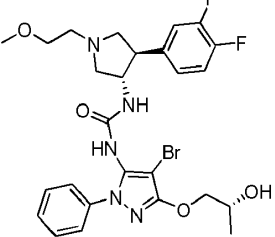
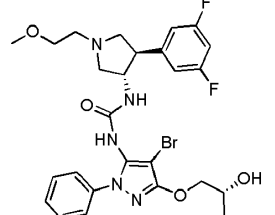
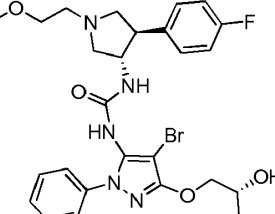
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
340		1-(3-(2-fluoroetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	501,2 (M+H)
341		1-(<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	465,2 (M+H)
342		1-(<i>trans</i> -4-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	500,2 (M+H)
343		1-(<i>trans</i> -4-(5-cloropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	469,2 (M+H)
344		1-(<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)urea	515,3 (M+H)

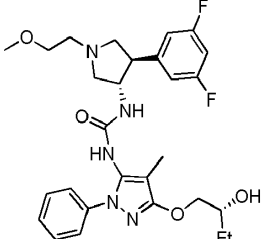
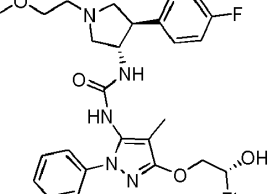
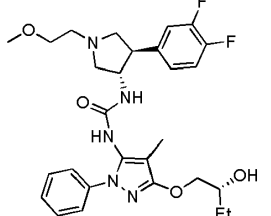
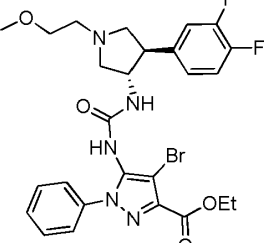
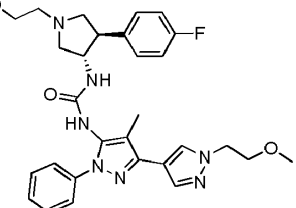
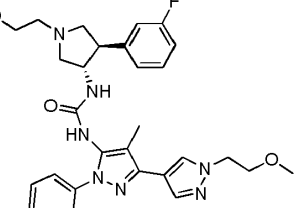
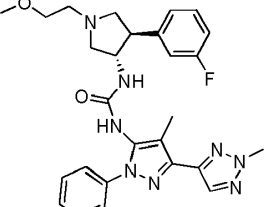
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
345		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	515,3 (M+H)
346		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	519,2 (M+H)
347		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	537,2 (M+H)
348		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	580,3 (M+H)
349		1-(3-ciano-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	480,8 (M+H)
350		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	565,8 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
351		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	536,8 (M+H)
352		1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	533,7 (M+H)
353		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5-metil-6-oxo-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-3-il)urea	510,8 (M+H)
354		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5-metil-6-oxo-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-3-il)urea	510,8 (M+H)
355		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	568,3 (M+H)
356		1-(4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	520,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
357		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-fluoro-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	504,2 (M+H)
358		1-(4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	608,2 (M+H)
359		1-(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	564,2 (M+H)
360		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>S</i>)-2-hidroxibutoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	544,3 (M+H)
361		2-((5-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)oxi)acetato de etilo	558,3 (M+H)
362		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	526,3 (M+H)
363		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	544,3 (M+H)

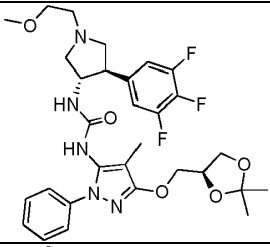
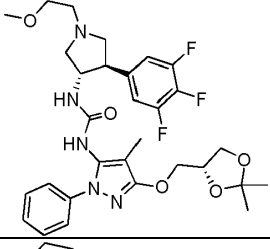
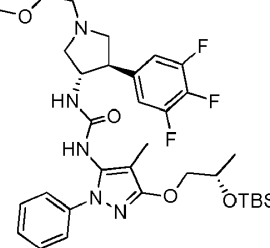
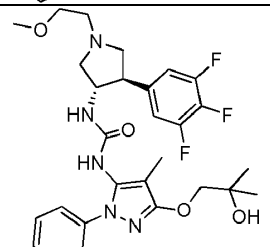
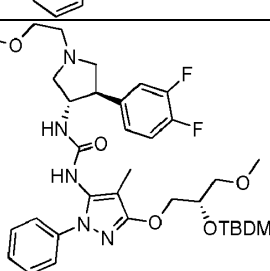
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
364		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>R</i>)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	512,3 (M+H)
365		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>R</i>)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	530,3 (M+H)
366		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>R</i>)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	530,3 (M+H)
367		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((<i>R</i>)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	584,2 (M+H)
368		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>S</i>)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	512,3 (M+H)
369		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((<i>S</i>)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropoxi)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	584,3 (M+H)
370		1-(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	564,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
371		1-(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	546,2 (M+H)
372		1-(4-cloro-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-propoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	550,2 (M+H)
373		1-(4-cloro-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-propoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	550,2 (M+H)
374		1-(4-cloro-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-propoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	532,2 (M+H)
375		1-(4-bromo-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-propoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	594,2 (M+H)
376		1-(4-bromo-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-propoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	594,2 (M+H)
377		1-(4-bromo-3-((<i>R</i>)-2-hidroxi-2-propoxi)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	576,2 (M+H)

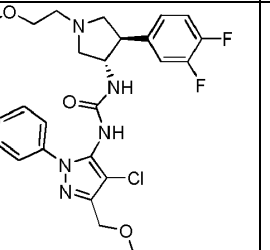
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
378		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>R</i>)-2-hidroxiubutoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	544,3 (M+H)
379		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>R</i>)-2-hidroxiubutoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	526,3 (M+H)
380		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-((<i>R</i>)-2-hidroxiubutoxi)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	544,3 (M+H)
381		4-bromo-5-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etilo	592,2 (M+H)
382		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	562,3 (M+H)
383		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	562,3 (M+H)
384		1-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)urea	519,3 (M+H)

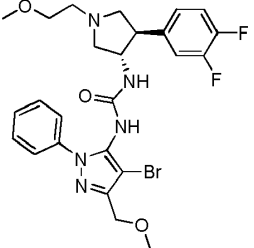
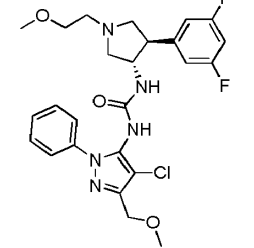
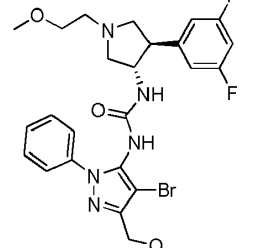
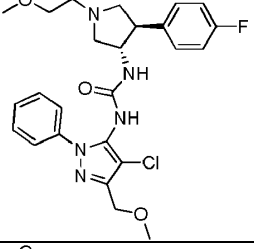
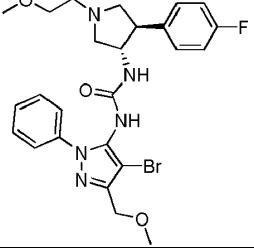
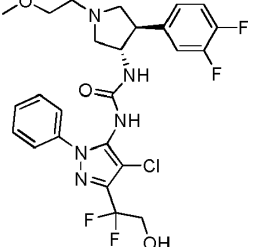
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
385		1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	519,3 (M+H)
386		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-(metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	585,3 (M+H)
387		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	645,3 (M+H)
388		4-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	684,4 (M+H)
389		<i>Trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)urea	456,2 (M+H)
390		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-2H-indazol-3-il)urea	492,0 (M+H)
391		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	567,3 (M+H)

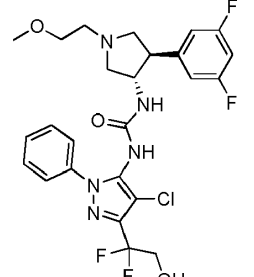
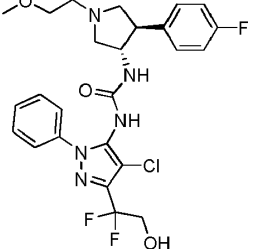
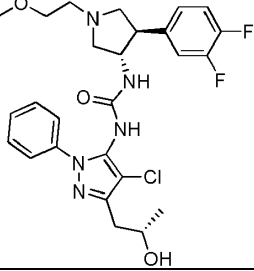
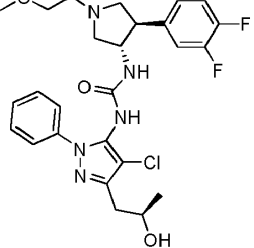
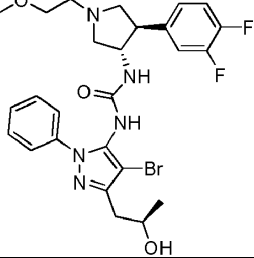
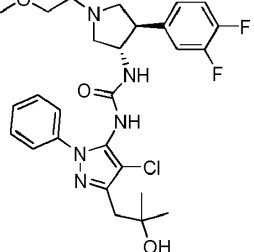
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
392		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	586,2 (M+H)
393		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	586,2 (M+H)
394		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	502,2 (M+H)
395		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-(piridazin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)urea	484,2 (M+H)
396		5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il-dimetilcarbamato	543,2 (M+H)
397		morfolina-4-carboxilato de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo	585,3 (M+H)

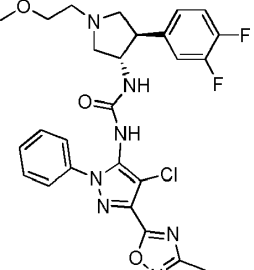
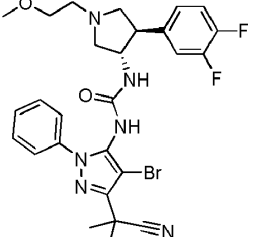
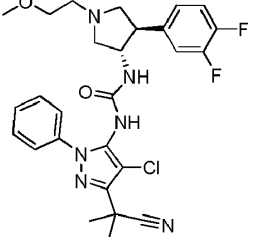
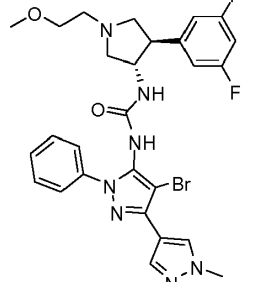
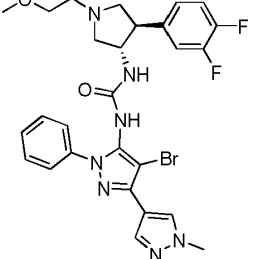
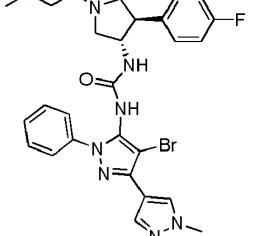
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
398		1-(3-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea	604,3 (M+H)
399		1-(3-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea	604,3 (M+H)
400		1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea	662,3 (M+H)
401		1-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea	562,3 (M+H)
402		1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	674,3 (M+H)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1, Etapa B, usando los materiales de partida apropiados de carbamato de pirazol halogenado.

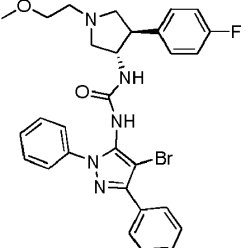
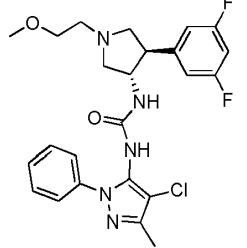
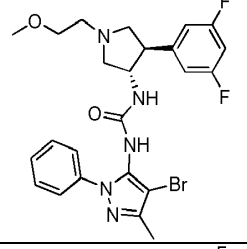
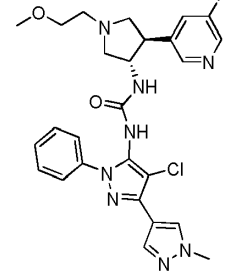
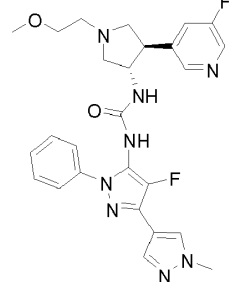
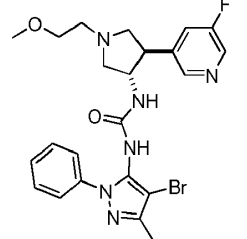
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
403		1-(4-cloro-3-(metoxi metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	520,2 (M+H)

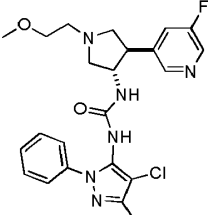
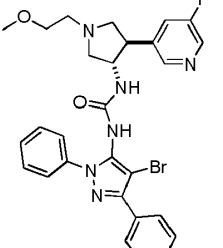
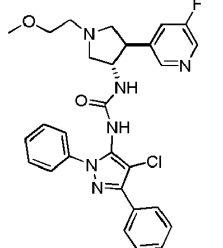
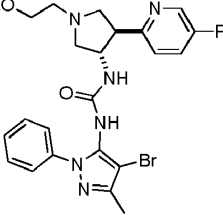
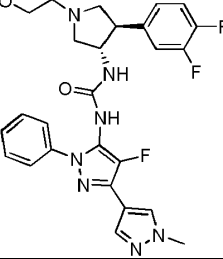
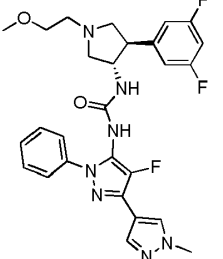
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
404		1-(4-bromo-3-(metoxi metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	564,1 (M+H)
405		1-(4-cloro-3-(metoxi metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	520,2 (M+H)
406		1-(4-bromo-3-(metoxi metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	564,1 (M+H)
407		1-(4-cloro-3-(metoxi metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	502,2 (M+H)
408		1-(4-bromo-3-(metoxi metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	546,2 (M+H)
409		1-(4-cloro-3-(1,1-difluoro-2-hidroxi etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	556,2 (M+H)

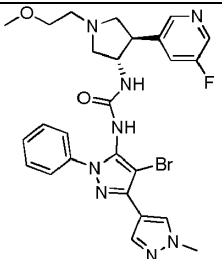
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
410		1-(4-cloro-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	556,2 (M+H)
411		1-(4-cloro-3-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	538,2 (M+H)
412		1-(4-cloro-3-((S)-2-hidroxiampil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	534,2 (M+H)
413		1-(4-cloro-3-((R)-2-hidroxiampil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	534,2 (M+H)
414		1-(4-bromo-3-((R)-2-hidroxiampil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	578,2 (M+H)
415		1-(4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilampil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	548,2 (M+H)

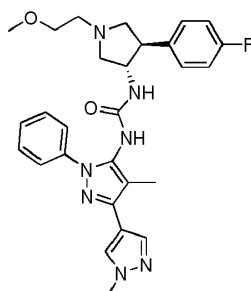
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
416		1-(4-cloro-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	558,1 (M+H)
417		1-(4-bromo-3-(2-cianopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	587,2 (M+H)
418		1-(4-cloro-3-(2-cianopropan-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	543,2 (M+H)
419		1-(4-bromo-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	602,2 (M+H)
420		1-(4-bromo-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	602,2 (M+H)
421		1-(4-bromo-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	582,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
422		1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	556,2 (M+H)
423		1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	556,2 (M+H)
424		1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	538,2 (M+H)
425		1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-fenil-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	520,0 (M+H)
426		1-(4-cloro-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	552,2 (M+H)
427		1-(4-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	598,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
428		1-(4-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	578,4 (M+H)
429		1-(4-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	554,2 (M+H)
430		1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	501,1 (M+H)
431		1-(4-cloro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	540,2 (M+H)
432		1-(4-fluoro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	523,2 (M+H)
433		1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3- <i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	519,1 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
434		1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3- <i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	473,2 (M+H)
435		1-(4-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	579,2 (M+H)
436		1-(4-cloro-1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-3-(<i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	535,2 (M+H)
437		1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3- <i>trans</i> -4-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	525,2 (M+H)
438		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluoro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	540,2 (M+H)
439		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluoro-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	540,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
440		1-(4-bromo-1'-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	585,2 (M+H)

Ejemplo 441

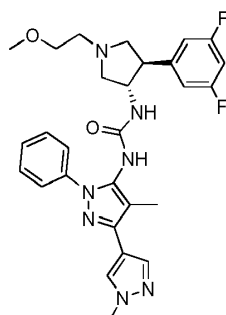
5

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

A una suspensión de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación L1; 40 mg, 0,13 mmol) en DMA (428 µl) se añadió DIEA (112 µl, 0,64 mmol) para obtener una solución transparente. A esta solución se añadió 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 199; 53 mg, 0,14 mmol). Después de agitarse durante la noche, la reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (C18, 5 a 42 % acetonitrilo/agua) para proporcionar 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea como un sólido blanco (42 mg, 63 %). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48-7,5 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,05-7,1 (m, 2H), 6,81-6,85 (m, 2H), 5,37 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,25 (s a, 3H), 3,16-3,19 (m, 1H), 2,98 (s a, 1H), 2,70-2,83 (m, 2H), 2,49-2,65 (m, 2H), 2,27 (t, 1H), 2,09 (s, 3H).

10

15

Ejemplo 442

20

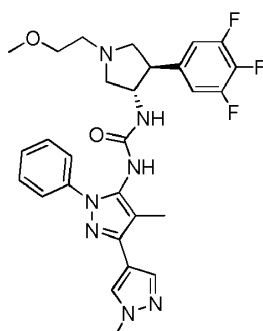
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 441, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina en la etapa F. MS (apci) m/z = 536,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,62-6,70 (m, 3H), 5,33 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,27 (s a, 3H), 3,15-3,20 (m, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,31 (t, 1H), 2,11 (s, 3H).

25

30

Ejemplo 443

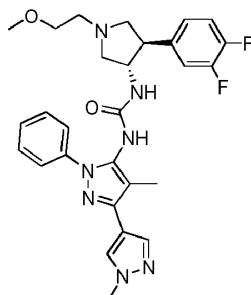


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 441, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4,5-trifluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina en la etapa F. MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

Ejemplo 444

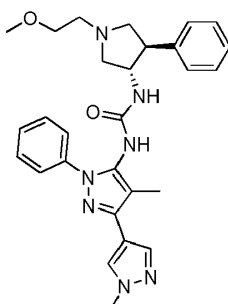
10



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- 15 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 441, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(2,4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina en la etapa F. MS (apci) m/z = 554,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,26 (s a, 3H), 3,12-3,17 (m, 1H), 2,91 (s a, 1H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 2H), 2,27 (t, 1H), 2,1 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 445

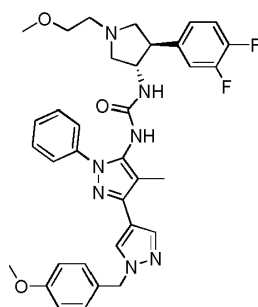


25

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 441, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidina-3-amina en la etapa F. MS (apci) m/z = 500,3 (M+H).
- 30

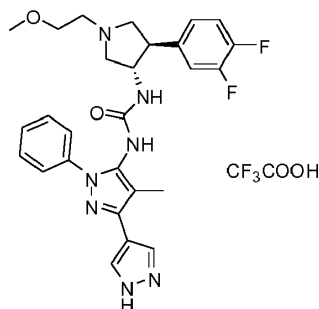
Ejemplo 446



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

5 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 441, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina y 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo con (1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo en la etapa F. MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

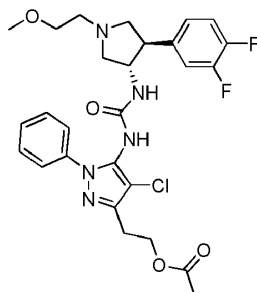
10 Ejemplo 447



15 Trifluoroacetato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

20 Una mezcla de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea (300 mg, 0,468 mmol) y TFA (720 μ l, 9,35 mmol) en un recipiente a presión se selló y calentó a 60 °C. La reacción se calentó durante 18 horas, después se enfrió y se añadió éter (30 ml) y la mezcla resultante se sometió a ultrasonidos para proporcionar el producto bruto como un sólido beige. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, 5 a 35 % a 50 % acetoneitrilo/agua) para proporcionar 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea como la sal de triflato (135 mg, 38 %).

25 Ejemplo 448



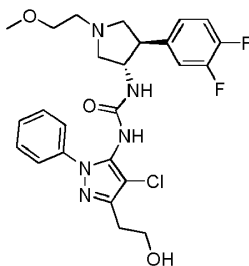
30 Acetato de 2-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo
 Etapa A: Preparación de acetato de 2-(4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo y (3-(2-((fenoxicarbonil)oxi)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol (Intermedio 161; 242 mg, 1,191 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (2M, 1,19 ml, 2,38 mmol) después carbonocloridato de fenilo (0,179 ml, 1,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente
 35 durante 4 horas y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O (5 ml), salmuera (5 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y concentró para proporcionar el producto como un sólido tostado (250 mg), una mezcla de dos

componentes: acetato de 2-(4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo y (3-(2-((fenoxicarbonil)oxi)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato que se usaron sin purificación en la próxima etapa.

5 Etapa B: Preparación de acetato de 2-(4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo y (4-cloro-3-(2-((fenoxicarbonil)oxi)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de acetato de 2-(4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo y (3-(2-((fenoxicarbonil)oxi)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (250 mg, 0,773 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridinio (PPTS) (19,4 mg, 0,077 mmol) y n-clorosuccinimida (155 mg, 1,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, después se diluyó con H₂O (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml 2 veces). Las
10 fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 40 % de acetona/hexanos para proporcionar el producto como un aceite naranja (63 mg), una mezcla de dos componentes: acetato de 2-(4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo, MS (apci) m/z = 400,1 (M+H), y (4-cloro-3-(2-((fenoxicarbonil)oxi)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo, MS(apci) m/z = 478,1 (M+H).

15 Etapa C: Preparación de acetato de 2-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo: A una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F, 52 mg, 0,158 mmol) en DMA (0,6 ml) se añadió DIEA (0,110 ml, 0,630 mmol) una mezcla de acetato de 2-(4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo y (4-cloro-3-(2-((fenoxicarbonil)oxi)etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (63 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2
20 horas después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-80 % acetonitrilo/agua y recogiendo el Pico 1 para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (21,8 mg). MS (apci) m/z = 562,2 (M+H).

25 Ejemplo 449

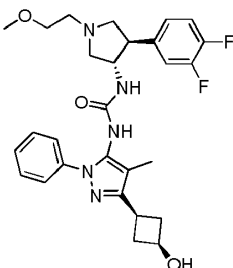


30 1-(4-cloro-3-(2-hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

35 Etapa A: Preparación de fenil carbonato de 2-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo: La mezcla de reacción del Ejemplo 448, Etapa C, se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-80 % acetonitrilo/agua y recogiendo el Pico 2 para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla pálida (28 mg). MS (apci) m/z = 640,2 (M+H).

40 Etapa B: Preparación de 1-(4-cloro-3-(2-hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de fenil carbonato de 2-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etilo (28 mg, 0,044 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió LiOH acuoso (2M, 0,066 ml, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2
45 horas después se diluyó con HCl acuoso (2M, 0,06 ml) y H₂O (5 ml), y se extrajo con DCM (10 ml) después MeOH/DCM 10:90 (10 ml 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (14 mg, 61 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 520,2 (M+H).

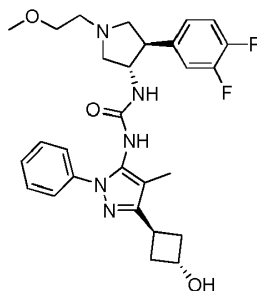
Ejemplo 450



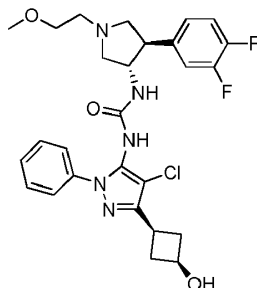
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Etapa A: Preparación de *cis*- y *trans*-1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F, 67 mg, 0,204 mmol) en DMA (1 ml) y DIEA (0,142 ml, 0,815 mmol) se añadió 3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (Intermedio 209; 74 mg, 0,204 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (59 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,3 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: La mezcla de *cis*- y *trans*-1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (55 mg, 0,105 mmol) se separó por HPLC preparatoria en una columna de benzamida (Princeton Analytical, 4,6 mm x 250 mm, 5 µm), se eluyó con 10 % de EtOH/hexanos. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21,1 mg, 38 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,3 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,79 (s a, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,47-2,66 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 45125 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

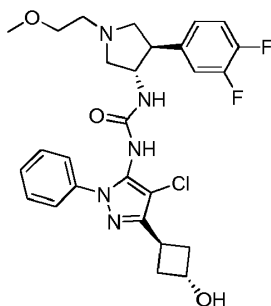
30 Una mezcla de diastereómeros de hidroxiciclobutilo *cis* y *trans* de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 450, Etapa A, 55 mg, 0,105 mmol) se separó por HPLC preparatoria en una columna de benzamida (Princeton Analytical, 4,6 mm x 250 mm, 5 µm), se eluyó con 10 % de EtOH/hexanos. El Pico 2 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (27,5 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,3 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,80 (s a, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,31 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, 1H), 2,43-2,67 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 45240 1-(4-cloro-3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

45 Etapa A: *cis*- y *trans*-1-(4-cloro-3-(3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 450, Etapa A, reemplazando 3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con (4-cloro-3-(3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (Intermedio 238) en la etapa A para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros de hidroxiciclobutilo *cis* y *trans*. MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(4-cloro-3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una mezcla de diastereómeros de hidroxyciclobutilo *cis* y *trans* de 1-(4-cloro-3-(3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (41 mg, 0,075 mmol) se la separó por HPLC preparativa en una columna DEAP (Princeton Analytical, 4,6 mm x 250 mm, 5 μ m), se eluyó con 10 % de EtOH/hexanos. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10,2 mg, 25 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) 7,50 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,43 (m a, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,25 (m a, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,96 (m a, 1H), 2,60-2,83 (m 5H), 2,33 (m, 3H).

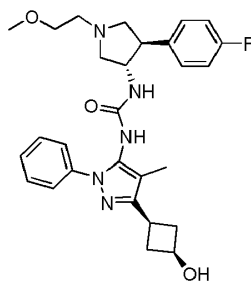
10 Ejemplo 453



15 1-(4-cloro-3-((1r,3s)-3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((trans-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Una mezcla de *cis*- y *trans*- 1-(4-cloro-3-(3-hidroxiciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 452, Etapa A, 41 mg, 0,075 mmol) se separó por HPLC preparativa en una columna DEAP (Princeton Analytical, 4,6mm x 250 mm, 5 μ m), se eluyó con 10 % de EtOH/hexanos. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16,4 mg, 40 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H). RMN ^1H (CDCl_3) 7,51 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,53 (d a, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,41 (m a, 2H), 3,25 (m a, 5H), 3,08 (m a, 1H), 2,89 (m a, 1H), 2,57-2,77 (m, 7H), 2,37 (m, 3H).

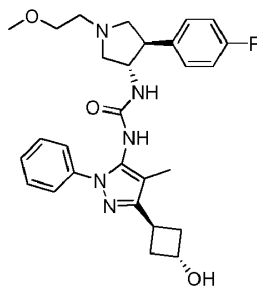
25 Ejemplo 454



30 1-((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de *cis*- y *trans*-1-((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 450, Etapa A, reemplazando diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina con diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) en la etapa A para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros de hidroxyciclobutilo *cis* y *trans*. MS (apci) m/z = 508,3 (M+H).

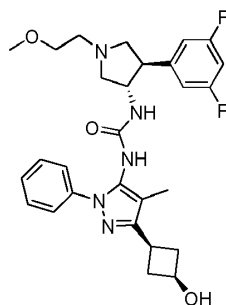
Etapa B: Preparación de 1-((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: La mezcla de *cis*- y *trans*-1-((3*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (49 mg, 0,096 mmol) se separó por cromatografía de fluido supercrítico (SFC) en una columna ciano (YMC-Pack CN, 250 x 20 mm, 10 μ m), fase móvil 95 % CO_2 y 5 % 80/20/0,1 MeOH/IPA/dietilamina. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16,4 mg, 34 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 508,2 (M+H). RMN ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,85 (s a, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (t, 2H), 6,75 (d a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,46-2,64 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 455

5 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*trans*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Una mezcla de *cis*- y *trans*-1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 454, Etapa A, 49 mg, 0,096 mmol) se separó por cromatografía de fluido supercrítico (SFC) en una columna ciano (YMC-Pack CN, 250 x 20 mm, 10 μ m), fase móvil 95 % CO₂ y 5 % 80/20/0,1 MeOH/IPA/dietilamina. El Pico 2 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19,0 mg, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 508,2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,86 (s a, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (t, 2H), 6,75 (d a, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,84 (t, 1H), 2,43-2,64 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).

15

Ejemplo 456

20 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

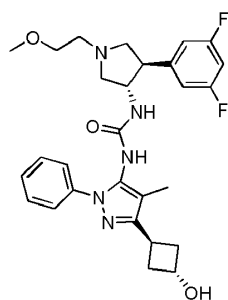
Etapa A: Preparación de *cis*- y *trans*-1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-met-oxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 450, Etapa A, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E) en la etapa A para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros de hidroxiciclobutilo *cis* y *trans*. MS (apci) m/z = 526,3 (M+H).

25

30 Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: La mezcla se diastereómeros de hidroxiciclobutilo *cis* y *trans* de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (53 mg, 0,10 mmol) se separó por cromatografía de fluido supercrítico (SFC) en una columna ciano (YMC-Pack CN, 250 x 20 mm, 10 μ m), fase móvil 95 % CO₂ y 5 % 80/20/0,1 MeOH/IPA/dietilamina. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17,6 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,95 (s a, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,05 (tt, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,45-2,65 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

35

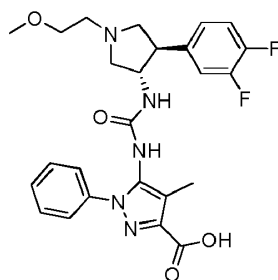
40 **Ejemplo 457**



1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(trans-3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Una mezcla de diastereómeros de hidroxiciclobutilo *cis*- y *trans* de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 456, Etapa A, 53 mg, 0,10 mmol) se separó por cromatografía de fluido supercrítico (SFC) en una columna ciano (YMC-Pack CN, 250 x 20 mm, 10 μ m), fase móvil 95 % CO₂ y 5 % 80/20/0,1 MeOH/IPA/dietilamina. El Pico 2 se recogió para proporcionar el
10 compuesto del título como un sólido blanco (20,7 mg, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 526,2 (M+H). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 7,96 (s a, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,05 (tt, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (q, 1H), 3,02 (t, 1H), 2,90 (t, 1H), 2,44-2,66 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 1,74 (s, 3H).

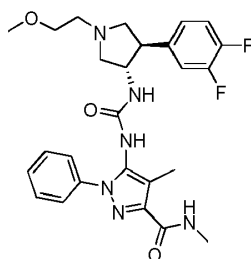
15 **Ejemplo 458**



Ácido 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

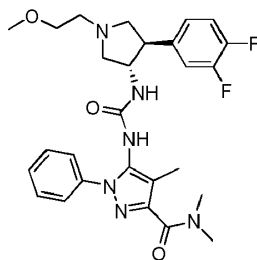
20 A una solución de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxi-etil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 291; 333 mg, 6,21 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió LiOH acuoso (2M, 0,95 ml, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró parcialmente a presión reducida y después se neutralizó con HCl acuoso (1M, 1 ml). La suspensión se filtró y el
25 precipitado blanco se recogió para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (247 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

Ejemplo 459



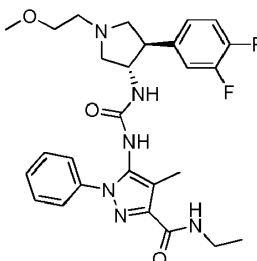
5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

30 A una solución de ácido 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 458; 25 mg, 0,050 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió DIEA (0,026 ml, 0,150 mmol), clorhidrato de metanamina (6,8 mg, 0,100 mmol) y después HATU (20,9 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido
35 blanco (13,5 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,3 (M+H).

Ejemplo 4605 5-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N,N,4-trimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

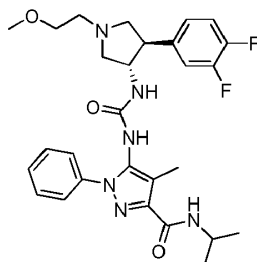
Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 459 reemplazando clorhidrato de metanamina con dimetilamina (2M en THF) para proporcionar el producto como un sólido blanco (13,0 mg, 49 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

10

Ejemplo 46115 5-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N-etil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 459 reemplazando clorhidrato de metanamina con etanamina (2M en THF) para proporcionar el producto como un sólido blanco (11,2 mg, 48 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 527,2 (M+H).

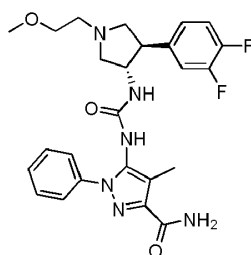
20

Ejemplo 46225 5-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 459 reemplazando clorhidrato de metanamina con propan-2-amina para proporcionar el producto como un sólido blanco (5,6 mg, 24 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 541,3 (M+H).

30

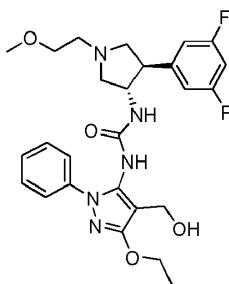
Ejemplo 463



5-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

- 5 Una solución de 1-(3-ciano-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 349, 25 mg, 0,52 mmol) en H₂SO₄ concentrado (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó mediante la adición de NaOH acuoso (15 % en peso, 4 ml), después extrajo 10 % de MeOH/DCM (10 ml 3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-60 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,4 mg, 5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

Ejemplo 464



15

1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

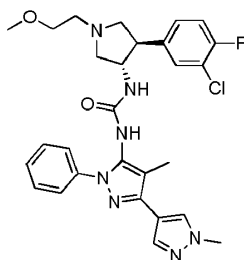
- 20 Etapa A: Preparación de 5-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una solución de 5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Intermedio 174, 68 mg, 0,25 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIEA (0,086 ml, 0,49 mmol), y después trifosgeno (26 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió trifosgeno adicional (26 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, y después se añadió trifosgeno adicional (26 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
- 25 otras 5 horas, después se añadió una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E, 81 mg, 0,25 mmol) y DIEA (0,13 ml, 0,74 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a presión reducida y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco (12 mg, 9 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 558,3 (M+H).

30

- 35 Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de 5-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (18 mg, 0,032 mmol) en THF (2 ml) bajo N₂ enfriado hasta 0 °C se añadió LiAlH₄ (1M bis-THF en tolueno, 0,032 ml, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó por adición de H₂O (0,005 ml), 5 µl de NaOH acuoso (1M, 0,005 ml), después H₂O (0,015 ml), se agitó durante 10 minutos, filtró y enjuagó con THF (5 ml 2 veces), y se concentró. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (placa de 0,5 mm, eluyó con 5 % de MeOH/DCM) para proporcionar el producto como un residuo incoloro (1,6 mg, 10 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 516,3 (M+H).

40

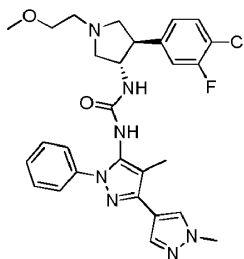
Ejemplo 465



1-((3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H, 1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea

- 5 La mezcla racémica 1-(*trans*-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea (Ejemplo 293, 30 mg, 0,054 mmol) se separó por HPLC quiral (columna Chiralcel OD) eluyendo con 10 % de EtOH/hexanos. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,8 mg, 33 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

10 **Ejemplo 466**

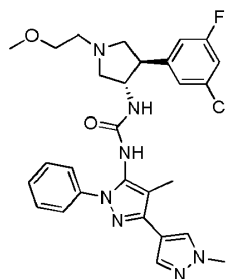


1-((3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H, 1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea

- 15 La mezcla racémica 1-(*trans*-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea (Ejemplo 294, 42 mg, 0,076 mmol) se separó por HPLC quiral (columna Chiralcel OD) eluyendo con 10 % de EtOH/hexanos. El Pico 1 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (17,1 mg, 41 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

20

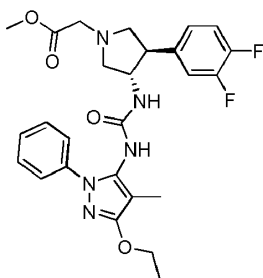
Ejemplo 467



25 1-((3S,4R)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H, 1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea

- 30 La mezcla racémica 1-(*trans*-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea (Ejemplo 295, 32 mg, 0,058 mmol) se separó por HPLC quiral (columna Chiralcel IA) eluyendo con 15 % de EtOH/hexanos. El Pico 2 se recogió para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12,5 mg, 39 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

Ejemplo 468

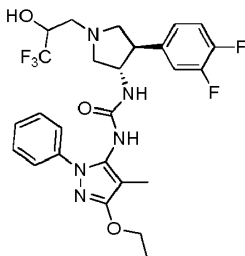


2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)pirrolidin-1-il)acetato de metilo

- 5 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 191, reemplazando 2-bromoetanol con 2-bromoacetato de metilo en la etapa A y reemplazando 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa A, comenzando por el Intermedio P135) en la etapa C para proporcionar el producto como un sólido blanco (23 mg, 50 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

10

Ejemplo 469



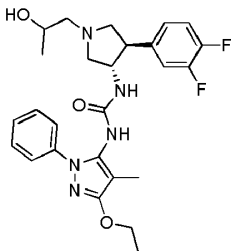
- 15 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 191, reemplazando 2-bromoetanol con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en la etapa A y reemplazando 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa A, comenzando por el Intermedio P135) en la etapa C para proporcionar el producto como un sólido blanco (38 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

20

Ejemplo 470

25

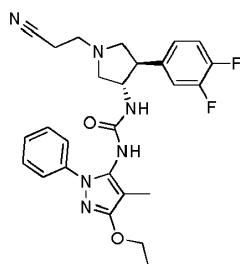


1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxiopropil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 30 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 191, reemplazando 2-bromoetanol con 1-cloropropan-2-ol (Aldrich, 70 % de pureza con <25 % de 2-cloropropan-1-ol) en la etapa A y reemplazando 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa A, comenzando por el Intermedio P135) en la etapa C para proporcionar el producto como un sólido blanco (10 mg, 53 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

35

Ejemplo 471

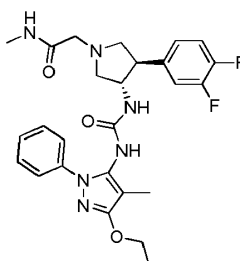


1-((3S,4R)-1-(2-cianoetil)-4-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 5 Preparado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 191, reemplazando acrilonitrilo con 1-cloropropan-2-ol en la etapa A y reemplazando 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo con 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa A, comenzando por el Intermedio P135) en la etapa C para proporcionar el producto como un sólido blanco (16 mg, 59 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 459,3 (M+H).

10

Ejemplo 472



15 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)pirrolidin-1-il)-N-metilacetamida

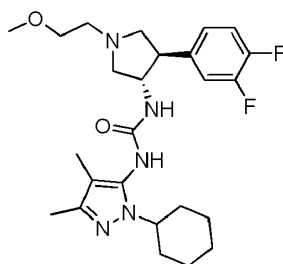
- Etapa A: Preparación de ácido 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)pirrolidin-1-il)acético: A una solución de 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (Ejemplo 468; 15 mg, 0,029 mmol) en THF (0,8 ml) y MeOH (0,4 ml) y se añadió LiOH acuoso (2M, 0,044 ml, 0,088 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con HCl acuoso (1M, 1 ml) y salmuera (2 ml) y se extrajo con DCM (5 ml 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para proporcionar el producto como un sólido blancuzco (13,0 mg, 89 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,2 (M+H).

20

- Etapa B: Preparación de 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)pirrolidin-1-il)-N-metilacetamida: A una suspensión de ácido 2-((3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-(3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)pirrolidin-1-il)acético (7,4 mg, 0,015 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió N-metilmorfolina (0,005 ml, 0,044 mmol), metilamina (2M en THF, 0,009 ml, 0,018 mmol) y después HATU (6,8 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 19 horas, después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto como un sólido blanco pálido (4,2 mg, 55 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 513,3 (M+H).

30

Ejemplo 473



35

1-(1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- Etapa A: Preparación de 1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de clorhidrato de ciclohexilhidrazina (0,465 g, 3,09 mmol) en etanol (30 ml) se añadió 2-oxopentanocarbonitrilo (0,30 g, 3,09 mmol). La

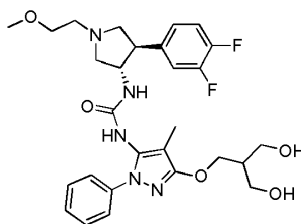
40

mezcla se calentó hasta reflujo durante 18 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se dividió entre NaHCO₃ saturado (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron para proporcionar 1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (0,523 g, 88 % de rendimiento) como un sólido crema. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,78-3,93 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,18-1,44 (m, 3H) ppm.

Etapa B: Preparación de (1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (200 mg, 1,04 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió NaOH 2N (1,04 ml, 2,1 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (182 µl, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar (1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo como una espuma violeta pálido que se usó sin purificación asumiendo rendimiento cuantitativo.

Etapa C: Preparación de 1-(1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) (50 mg, 0,15 mmol) y (1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (52 mg, 0,17 mmol) en DMA (2 ml) se añadió DIEA (93 µl, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas después se dividió entre NH₄Cl (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml 5 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 58 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 476,3 (M+H).

Ejemplo 474



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol: A una suspensión de 2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (5,0 g, 47,1 mmol) en THF (100 ml) se añadió monohidrato del ácido p-toluensulfónico (269 mg, 1,41 mmol) seguido de 2,2-dimetoxipropano (6,72 ml, 54,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se agregaron 200 mg adicional de monohidrato del ácido p-toluensulfónico y la agitación continuó durante 60 horas adicionales. La solución se trató con trietilamina (3 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 5 % de MeOH/DCM para proporcionar (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (5,04 g, 73 % de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,02 (dd, J = 12,0, 4,1 Hz, 2H), 3,74-3,80 (m, 4H), 1,90 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H) ppm.

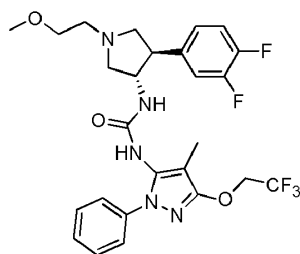
Etapa B: Preparación de metansulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo: A una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanol (1,0 g, 6,84 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (1,43 ml, 10,3 mmol) seguido de cloruro de mesilo (0,58 ml, 7,52 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. La mezcla se dividió entre HCl 0,5 M (40 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar metansulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo (1,29 g, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,42 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,08 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H) ppm.

Etapa C: Preparación de 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una solución de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A; 500 mg, 2,64 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (1,10 g, 7,93 mmol) seguido de una solución de metansulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo (711 mg, 3,17 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas, después se enfrió, se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml 5 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 4:1 a 2:1 hexanos/EtOAc, para proporcionar 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (198 mg, 24 %) como una goma amarilla. MS (apci) m/z = 318,1 (M+H).

Etapa D: Preparación de 3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (198 mg, 0,62 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió NaOH 2M (780 ml, 1,56 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (117 μ l, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas después se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml) después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-4 % de MeOH/DCM para proporcionar 3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (75 mg, 30 % de rendimiento) como una espuma color crema. MS (apci) m/z = 398,2 (M+H).

Etapa E: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 473, Etapa C, reemplazando (1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con 3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 55 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

Ejemplo 475



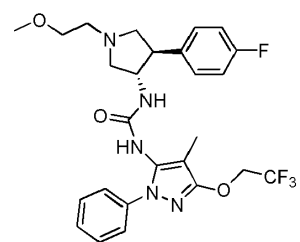
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 474, Etapa C, reemplazando metansulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo por 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano. MS (apci) m/z = 272,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de (4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 474, Etapa D, reemplazando 3-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con 4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-amina. MS (apci) m/z = 392,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 473, Etapa C, reemplazando (1-ciclohexil-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con (4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 5 % de MeOH/DCM seguido de HPLC preparativa (5-95 % de ACN/H₂O/0,1 % TFA, durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 38 % de rendimiento) después de un tratamiento extractivo (DCM/NaOH 1N) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

Ejemplo 476

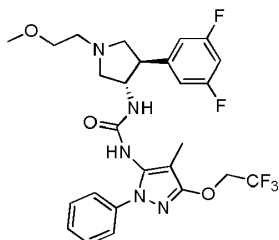


1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 475, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K). El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS

(apci) $m/z = 536,2$ (M+H).

Ejemplo 477



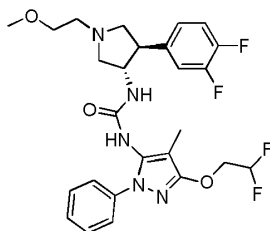
5

1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)urea

10 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 475, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con trifluoroacetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E). El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 63 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) $m/z = 554,2$ (M+H).

15

Ejemplo 478

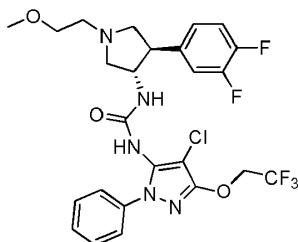


1-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

20 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 475, reemplazando 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano con 1,1-difluoro-2-yodoetano en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. (MS (apci) $m/z = 536,2$ (M+H).

25

Ejemplo 479



30

1-(4-cloro-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

35 Etapa A: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 475, reemplazando 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A) con 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P136, Etapa A).

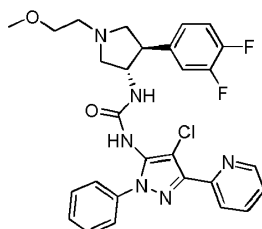
35

40 Etapa B: Preparación de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il)urea (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) se añadió N-clorosuccinimida (15 mg, 0,11 mmol) seguido de 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-ilo (2 mg, 0,009 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se trató con 5 mg adicionales de N-clorosuccinimida y se agitó

40

durante 2,5 horas. La mezcla se dividió entre NaHCO₃ (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 53 % de rendimiento) como una espuma amarillo pálido. MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

Ejemplo 480



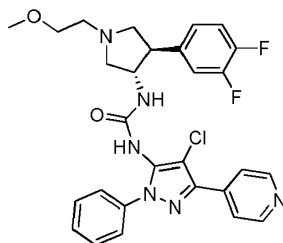
1-(4-cloro-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Etapa A: Preparación de 1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 473, Etapa A, reemplazando clorhidrato de ciclohexilhidrazina con clorhidrato de fenilhidrazina y 2-oxociclopentanocarbonitrilo con 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo. MS (apci) m/z = 237,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-cloro-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: Una solución de 1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 1,27 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con N-clorosuccinimida (187 mg, 1,40 mmol) seguido de piridin-1-ilo-4-metilbencenosulfonato (32 mg, 0,13 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después se dividió entre DCM (20 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2:1 hexanos/EtOAc para proporcionar 4-cloro-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (211 mg, 61 %) como una espuma rosada. MS (apci) m/z = 271,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de 4-cloro-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina (37 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trifosgeno (21 mg, 0,07 mmol), seguido de DIEA (72 µl, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se trató con (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) (50 mg, 0,15 mmol) seguido de DIEA (72 µl, 0,41 mmol). Después de agitarse durante 18 horas adicionales la mezcla se dividió entre NH₄Cl saturado (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM seguido de purificación por HPLC de fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,5 % de TFA durante 20 minutos). El compuesto del título (10 mg, 13 % de rendimiento) se obtuvo después del tratamiento acuoso (NaOH 1N/DCM) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 553,2 (M+).

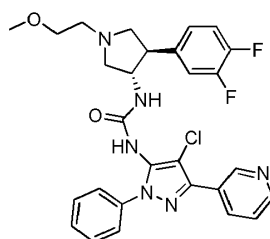
Ejemplo 481



1-(4-cloro-1-fenil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 480 reemplazando 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo con 3-oxo-3-(piridin-4-il)propanonitrilo en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM seguido de purificación por HPLC de fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,5 % de TFA durante 20 minutos). El compuesto del título (3 mg, 4 % de rendimiento) se obtuvo después del tratamiento acuoso (1N NaOH/DCM) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 553,2 (M+).

Ejemplo 482



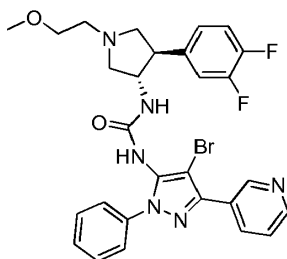
1-(4-cloro-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Etapa A: Preparación de 1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 480, Etapa A, reemplazando 3-oxo-3-(piridin-2-il)propanonitrilo con 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo. MS (apci) m/z = 237,1 (M+H).

- 10 Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de 1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (50 mg, 0,21 mmol) y CDI (72 mg, 0,44 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (147 µl, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. A la mezcla enfriada se añadió (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) (146 mg, 0,44 mmol) y DIEA (147 µl, 0,85 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se dividió entre NH₄Cl saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml 5 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo de purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 5 % de MeOH/DCM para proporcionar 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea (80 mg, 73 %) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

- 20 Etapa C: Preparación de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea (40 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se añadió N-clorosuccinimida (12 mg, 0,09 mmol) seguido de 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-ilo (2 mg, 0,008 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se dividió entre NaHCO₃ (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z = 553,2 (M+).

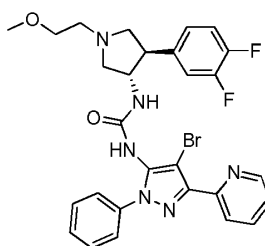
30 **Ejemplo 483**



1-(4-bromo-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- 35 Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 482, reemplazando N-clorosuccinimida con N-bromosuccinimida en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 597,2 (M+H).

40 **Ejemplo 484**



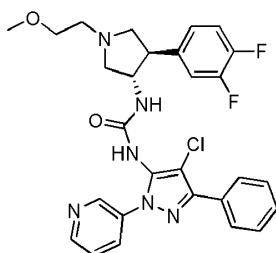
1-(4-bromo-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- 5 Etapa A: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 480, reemplazando 4-cloro-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina con 1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina en la etapa C. MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

- 10 Etapa B: Preparación de 1-(4-bromo-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 483, reemplazando 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea con 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 40 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 597,2 (M+).

15

Ejemplo 485

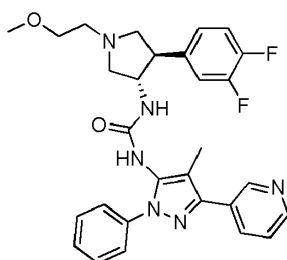


- 20 1-(4-cloro-3-fenil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 482, reemplazando 3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo con 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo y clorhidrato de hidrazina con clorhidrato de 3-hidrazinilpiridina en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (apci) m/z = 553,2 (M+).

25

Ejemplo 486



30

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo: Una solución de LiHMDS (13,6 ml, 1,0M/THF, 13,6 mmol) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de N₂ y se trató gota a gota con propionitrilo (991 µl, 13,9 mmol). La lechada amarilla resultante se agitó a esta temperatura durante 2 horas, después se trató gota a gota con una solución de nicotinato de etilo (1,0 g, 6,62 mmol) en THF (5 ml) durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 18 horas, después se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con Et₂O (30 ml 2 veces). La fase acuosa se enfrió en hielo, se acidificó hasta pH 5 con HCl 1N y se extrajo con DCM (30 ml 3 veces). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo (1,06 g, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (apci) m/z = 161,1 (M+H).

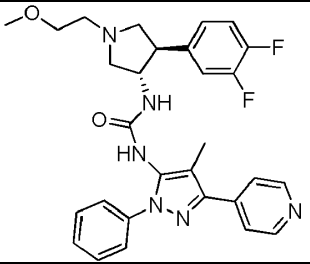
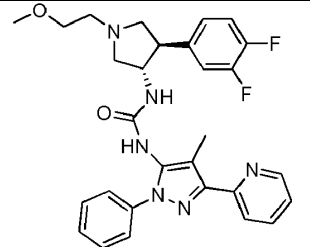
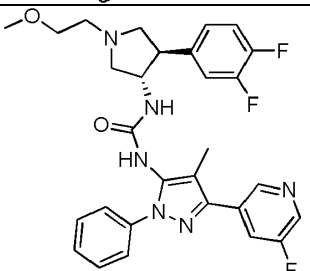
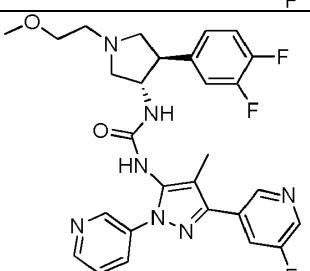
35

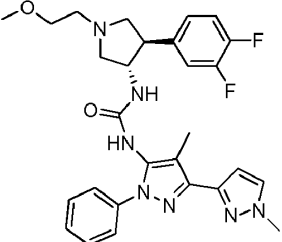
40

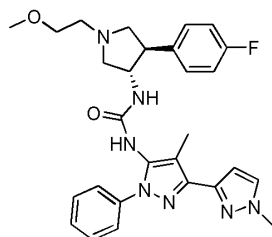
Etapa B: Preparación de 4-metil-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina: Una suspensión de 2-metil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanonitrilo (1,06 g, 6,62 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (1,05 g, 7,28 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró y después se trató con NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 1:1 a 1:2 hexanos/EtOAc para proporcionar 4-metil-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (984 mg, 59 %) como una espuma amarillo pálido. MS (apci) m/z = 251,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de 4-metil-1-fenil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trifosgeno (59 mg, 0,20 mmol), seguido de DIEA (209 µl, 1,20 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se trató con (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F; 145 mg, 0,44 mmol) y DIEA (209 µl, 1,20 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se dividió entre NH₄Cl saturado (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 3-4 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo con el Ejemplo 486, reemplazando nicotinato de etilo con el reactivo apropiado en la etapa A y para el Ejemplo 490 también reemplazando clorhidrato de fenilhidrazina con clorhidrato de 3-hidrazinilpiridina en la etapa B.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
487		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)urea	533,2 (M+H)
488		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	533,2 (M+H)
489		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	551,2 (M+H)
490		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(5-fluoropiridin-3-il)-4-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)urea	552,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
491		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea	536,2 (M+H)

Ejemplo 492

5

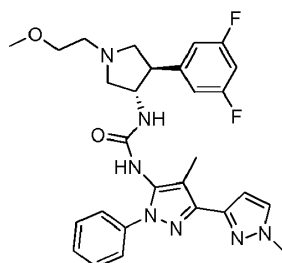
1-((1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 491, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con clorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 51 % de rendimiento) como una espuma amarillo pálido. MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

10

Ejemplo 493

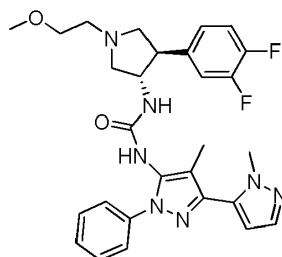
15



1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 491, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con trifluorocetato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación E) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 536,2 (M+H).

20

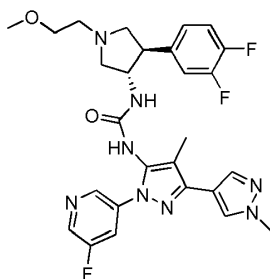
Ejemplo 494

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-amina: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 486, Etapa A, reemplazando nicotinato de etilo con 1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Etapa B: Preparación de (2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-amina (100 mg, 0,39 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió NaOH 2N (395 µl, 0,79 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (75 µl, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se trató con una alícuota adicional de cloroformiato de fenilo (50 µl) y se agitó durante 18 horas. La mezcla se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar (2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (140 mg, 95 % de rendimiento) como una goma amarilla. MS (apci) m/z = 374,2 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)urea: A una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F; 68 mg, 0,21 mmol) y (2',4-dimetil-1-fenil-1H,2'H-[3,3'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (70 mg, 0,19 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIEA (114 µl, 0,66 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se dividió entre NH₄Cl saturado (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1-3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 536,2 (M+H).

Ejemplo 4951-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(5-fluoropiridin-3-il)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

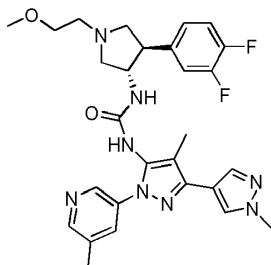
Etapa A: Preparación de 3-(2-(difenilmetil)hidrazinil)-5-fluoropiridina: Una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (5,0 g, 28,4 mmol), benzofenonhidrazona (6,13 g, 31,3 mmol) y Xantphos (164 mg, 0,28 mmol) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, después se trató con *t*-butóxido de sodio (3,82 g, 39,8 mmol) y acetato de paladio (II) (64 mg, 0,28 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a 85 °C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla enfriada se dividió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se trituroó con Et₂O, se filtró y secó al vacío para proporcionar 3-(2-(difenilmetil)hidrazinil)-5-fluoropiridina (6,3 g, 72 % de rendimiento) como un polvo beige. MS (apci) m/z = 292,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(5-fluoropiridin-3-il)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Una solución de 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (Ejemplo 491, Etapa A; 100 mg, 0,61 mmol), 3-(2-(difenilmetil)hidrazinil)-5-fluoropiridina (162 mg, 0,56 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (530 mg, 2,79 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a 80 °C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla enfriada se trató con NaHCO₃ saturado (30 ml) y se extrajo con DCM (10 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1-3 % de MeOH/DCM para proporcionar 1-(5-fluoropiridin-3-il)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (71 mg, 47 %) como un sólido amarillo pálido. MS (apci) m/z = 273,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-(5-fluoropiridin-3-il)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: A una solución de 1-(5-fluoropiridin-3-il)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (35 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) se añadió trifosgeno (19 mg, 0,06 mmol), seguido de DIEA (67 µl, 0,39 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se trató con (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F; 42 mg, 0,13 mmol) y DIEA (67 µl, 0,39 mmol) y la

agitación continuó durante 18 horas. La mezcla se dividió entre NH_4Cl saturado (20 ml) y DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5-4 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 46 %) como un sólido blanco. MS (apci) $m/z = 555,2$ (M+H).

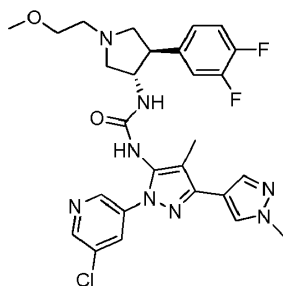
Ejemplo 496



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-(5-metilpiridin-3-il)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 495, reemplazando 3-bromo-5-fluoropiridina con 3-bromo-5-metilpiridina en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 5-10 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido color crema. MS (apci) $m/z = 551,2$ (M+H).

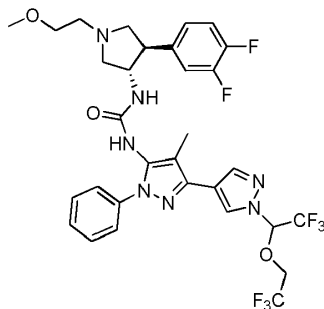
Ejemplo 497



1-(1-(5-cloropiridin-3-il)-1',4-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 495, reemplazando 3-bromo-5-fluoropiridina con 3-bromo-5-cloropiridina en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido rosado pálido. MS (apci) $m/z = 571,2$ (M+).

Ejemplo 498 (Ejemplo de Referencia)



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1'-(2,2,2-trifluoro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una mezcla de 1H-pirazol-4-

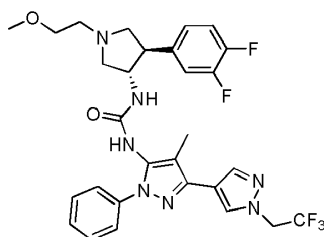
carboxilato de etilo (3 g, 21,4 mmol) y K_2CO_3 (3,55 g, 25,7 mmol) in DMF (10 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (3,50 ml, 25,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añadió éter (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3:1 hexanos/EtOAc para proporcionar 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,7 g, 102 %) como un aceite incoloro. RMN 1H ($CDCl_3$) δ 7,92 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,32 (m, 3H) ppm.

Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 494, reemplazando 1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo con 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 1:1 a 1:1,2 hexanos/acetona más 0,5 % de NH_4OH para proporcionar 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (800 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: Se combinó 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(4-metoxibencil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (241 mg, 0,38 mmol) con TFA (2 ml) en un tubo sellado y se agitó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se dividió entre $NaOH$ 1N (20 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM para proporcionar 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (144 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 522,2 (M+).

Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1'-(2,2,2-trifluoro-1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)etil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (50 mg, 0,10 mmol) en DMF (2,5 ml) a -78 °C se añadió *t*-butóxido de potasio (264 μ l, 1M/THF, 0,264 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos después se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (13,1 μ l, 0,09 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se dividió entre NH_4Cl saturado (20 ml) y EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml 2 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 43 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 702,2 (M+H).

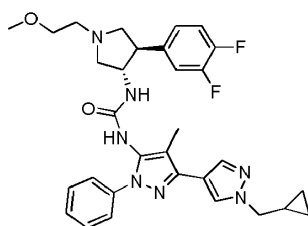
Ejemplo 499



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1'-(2,2,2-trifluoroetil)-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (Ejemplo 498, Etapa C; 20 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió K_2CO_3 (16 mg, 0,12 mmol) seguido de trifluoroetil triflato (6 μ l, 0,04 mmol). La mezcla se selló y agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una alícuota adicional de trifluoroetil triflato (30 μ l) se añadió y se continuó la agitación durante 18 horas. La mezcla se dividió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml 4 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 35 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 604,2 (M+H).

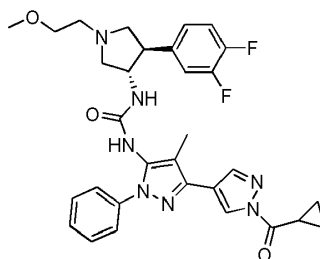
Ejemplo 500



5 1-(1'-(ciclopropilmetil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 499, reemplazando trifluoroetil triflato con (bromometil)ciclopropano. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 576,3 (M+H).

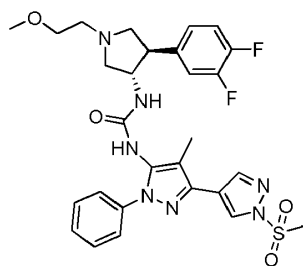
10 **Ejemplo 501**



15 1-(1'-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea (Ejemplo 498, Etapa C; 50 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (13 µl, 0,14 mmol) seguido de DIEA (67 µl, 0,38 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 18 horas, después se dividió entre NaHCO₃ (20 ml) y DCM (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 590,2 (M+H).

25 **Ejemplo 502**

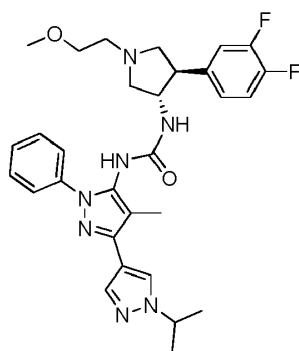


30 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1'-(metilsulfonil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 501, reemplazando cloruro de ciclopropilcarbonilo con cloruro de mesilo. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 68 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 600,2 (M+H).

35 **Ejemplo 503**

40



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-isopropil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

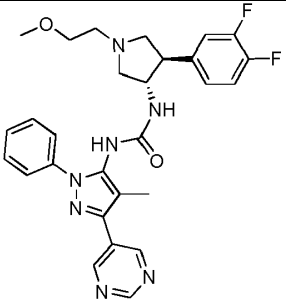
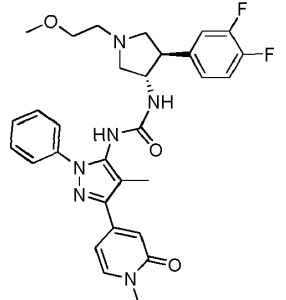
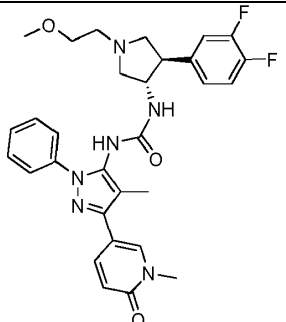
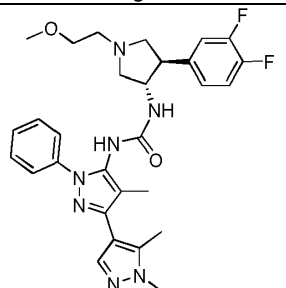
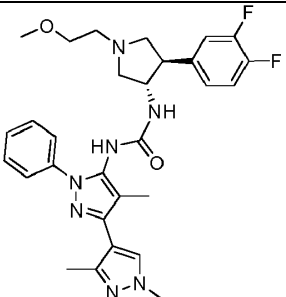
5 Etapa A: Preparación de 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A; 1,60 g, 8,46 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió oxibromuro de fósforo (3,64 g, 12,7 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió y concentró al vacío. El residuo se trató con DCM (50 ml), después se añadió lentamente NaHCO₃ saturado (50 ml).
 10 La mezcla se agitó durante 30 minutos y después las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (273 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 254,0 (M+H).

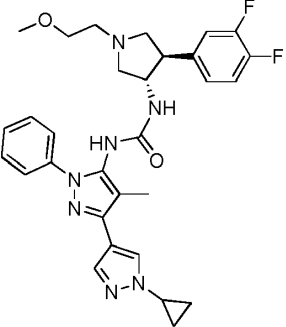
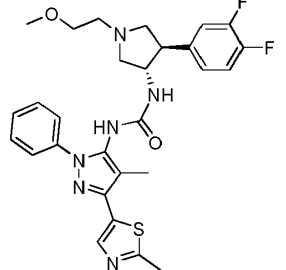
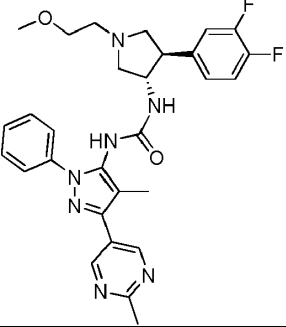
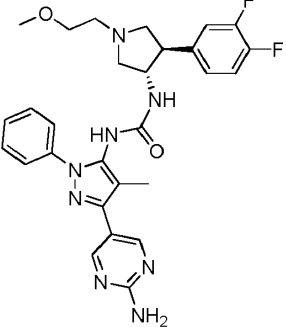
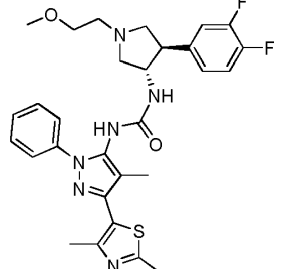
15 Etapa B: Preparación de (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (339 mg, 1,34 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió NaOH 2N (2 ml, 4,0 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (337 µl, 2,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se dividió entre agua (30 ml) y EtOAc (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo que se usó directamente asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 374,0 (M+H).

25 Etapa C: Preparación de 1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F; 464 mg, 1,41 mmol) y (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (500 mg, 1,34 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIEA (819 µl, 4,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se dividió entre NH₄Cl (30 ml) y DCM (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar 1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (483 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 534,1 (M+).

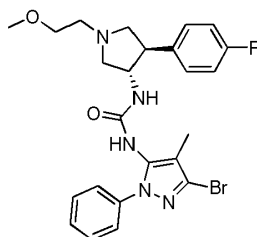
35 Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-isopropil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: Se combinaron 1-(3-Bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (30 mg, 0,06 mmol), 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20 mg, 0,08 mmol), triciclohexil fosfina (3 mg, 0,01 mmol) y Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0,006 mmol) en un tubo sellado y se añadió 1,4-dioxano (561 µl). La solución se purgó con N₂ durante 30 segundos, después se trató con K₃PO₄ (130 µl, 1,3 M, 0,17 mmol), se selló y agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2,5-10 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 38 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

45 Los siguientes compuestos se llevaron a cabo de acuerdo con el método del Ejemplo 503, reemplazando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol con el reactivo apropiado en la etapa D.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
504		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-5-il)urea	534,2 (M+H)
505		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	563,3 (M+H)
506		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	563,3 (M+H)
507		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4,5'-trimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)
508		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',3',4'-trimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea	550,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
509		1-(1'-ciclopropil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	562,2 (M+H)
510		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metiltiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	553,2 (M+H)
511		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	548,2 (M+H)
512		1-(3-(2-aminopiridin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	549,2 (M+H)
513		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	567,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
514		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea	561,3 (M+H)
515		1-(3-(6-aminopiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	548,2 (M+H)

Ejemplo 516

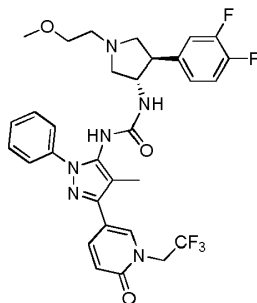
5

1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, Etapa C, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K). El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2-3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (526 mg, 63 %) como un sólido color crema. MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

Ejemplo 517

15

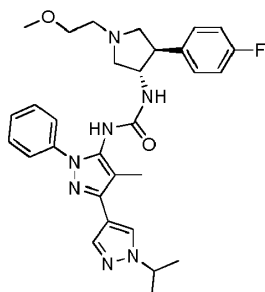
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

20

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, reemplazando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)ona en

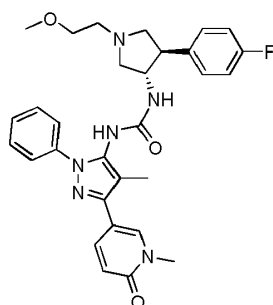
la etapa D. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM seguido de purificación por HPLC de fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,5 % de TFA durante 20 minutos). El compuesto del título (5,5 mg, 9 % de rendimiento) se obtuvo después del tratamiento acuoso (1N NaOH/DCM) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 631,2 (M+H).

5

Ejemplo 51810 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-isopropil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con clorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-3 % de MeOH/DCM seguido de purificación por HPLC de fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,5 % de TFA durante 20 minutos. El compuesto del título (37 mg, 18 % de rendimiento) se obtuvo después del tratamiento acuoso (NaOH/DCM 1N) como una goma incolora. MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

15

20 **Ejemplo 519**

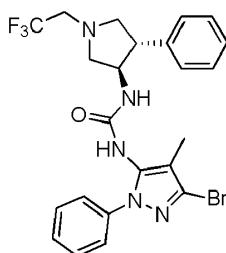
20

25 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 518, reemplazando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona en la etapa D. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto del título (29 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

25

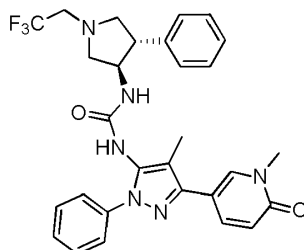
30

Ejemplo 52035 1-(3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 516, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) con diclorhidrato de (3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-

trifluoroetil)pirrolidin-3-amina (Ejemplo 265, Etapa A). El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (173 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 522,1 (M+).

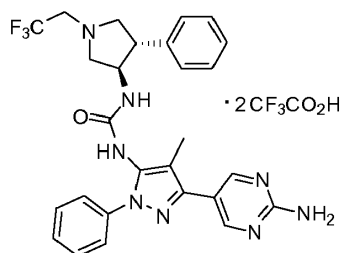
5 Ejemplo 521



10 1-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 519, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) con clorhidrato de (3S,4R)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina (Ejemplo 265, Etapa A) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto del título (28 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (apci) m/z = 550,2 (M+).

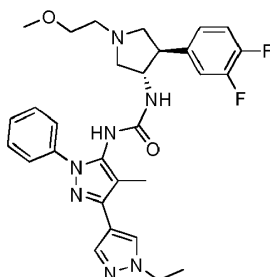
Ejemplo 522



20 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(3-(2-aminopiridin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3R,4S)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 512, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) con clorhidrato de (3S,4R)-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina (Ejemplo 265, Etapa A) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-5 % de MeOH/DCM seguido de purificación por HPLC de fase inversa (5-95 % de ACN/agua/0,5 % de TFA durante 20 minutos). El compuesto del título (3 mg, 3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco como una sal de di-TFA. MS (apci) m/z = 537,2 (M+H).

Ejemplo 523



35 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea

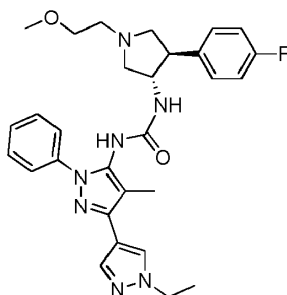
Etapa A: Preparación de 1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Se combinaron 3-Bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Ejemplo 503, Etapa A; 100 mg, 0,39 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (176 mg, 0,79 mmol), K₂CO₃ (219 mg, 1,59 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 0,039 mmol) en tolueno (2 ml), agua (1 ml) y EtOH (0,5 ml) y se agitaron a 95 °C en un tubo sellado durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró a

través de papel GF y el filtrado se dividió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1,5 % de MeOH/DCM para proporcionar 1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (78 mg, 74 % de rendimiento) como una goma incolora. MS (apci) m/z = 268,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de (1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo: A una solución de 1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (78 mg, 0,29 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió NaOH 2N (0,44 ml, 0,87 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (73 µl, 0,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar (1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo como un aceite amarillo pálido. Se usó directamente asumiendo rendimiento cuantitativo. MS (apci) m/z = 388,2 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)urea: A una solución de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F; 56 mg, 0,17 mmol) y (1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato de fenilo (66 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIEA (150 µl, 0,85 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se dividió entre NH₄Cl saturado (10 ml) y DCM (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5-3,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 37 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 550,2 (M+H).

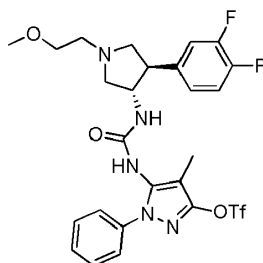
Ejemplo 524



1-((1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 523, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto del título (29 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 532,3 (M+H).

Ejemplo 525



Trifluorometanosulfonato de 5-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo

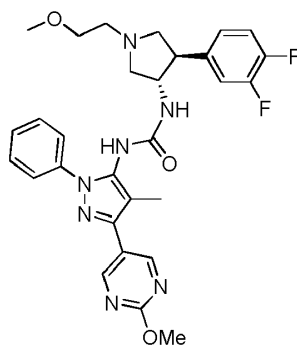
Etapa A: Preparación de trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo: Una suspensión de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermedio P135, Etapa A; 0,50 g, 2,64 mmol) y N-fenilbis(trifluorometilsulfonamida) (0,99 g, 2,77 mmol) en DMF (5 ml) se trató con DIEA (1,38 ml, 7,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla se dividió entre NaHCO₃ saturado (30 ml) y

EtOAc (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml 5 veces) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (817 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (apci) m/z = 322,0 (M+H).

Etapa B: Preparación de trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, Etapa B, reemplazando de 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo. MS (apci) m/z = 442,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iltrifluorometanosulfonato: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, Etapa C, reemplazando (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con trifluorometanosulfonato de 4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1,5-4 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (191 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 604,2 (M+H).

Ejemplo 526



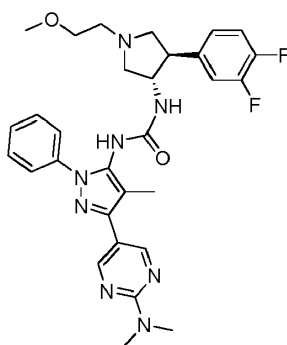
1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Se combinaron trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (Ejemplo 525, Etapa A; 200 mg, 0,62 mmol), ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (192 mg, 1,25 mmol), K₂CO₃ (344 mg, 2,49 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0,06 mmol) en tolueno (2 ml), agua (1 ml) y EtOH (0,5 ml) y se agitaron a 95 °C en un tubo sellado durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de papel GF y el filtrado se dividió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1 % de MeOH/DCM para proporcionar 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (138 mg, 79 % de rendimiento) como una espuma color crema. MS (apci) m/z = 282,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de (3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, Etapa B, reemplazando 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1 % de MeOH/DCM para proporcionar (3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo (92 mg, 47 % de rendimiento) como una espuma color crema. MS (apci) m/z = 402,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 503, Etapa C, reemplazando (3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo con (3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato de fenilo. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

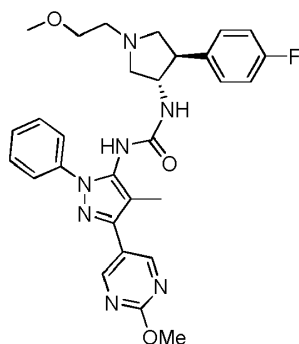
Ejemplo 527



5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, reemplazando ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico con N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina en la etapa A. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 577,3 (M+H).

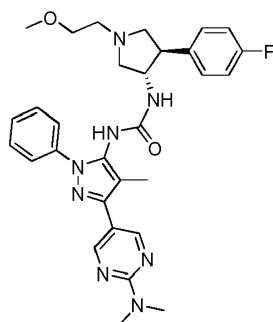
10 **Ejemplo 528**



15 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoi)oxi) succinato (Preparación L1, Etapas A-D) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

25 **Ejemplo 529**



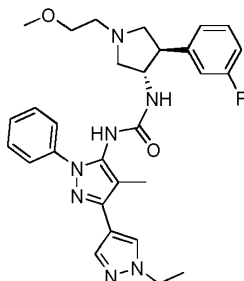
30 1-(3-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 527, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación K) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3

% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

Ejemplo 530

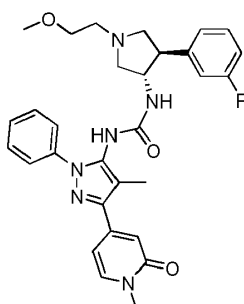
5



1-(1'-etil-4-metil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, reemplazando ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico con 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en la etapa A, y (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación L11) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 15 MS (apci) m/z = 532,3 (M+H).

Ejemplo 531



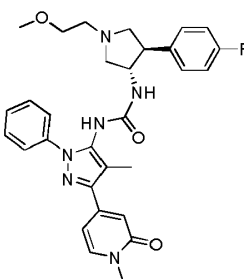
20

1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, reemplazando ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona en la etapa A, y (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación L1) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-8 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

30

Ejemplo 532

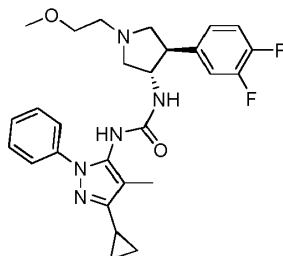


35 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, reemplazando ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico con

1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona en la etapa A, y (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoi)oxi) succinato (Preparación L1, Etapas A-D) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 3-8 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 545,3 (M+H).

Ejemplo 533



10

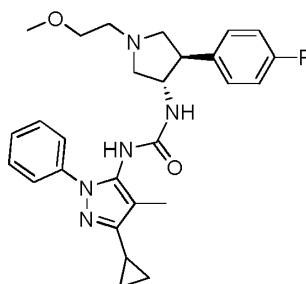
1-(3-ciclopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Etapa A: Preparación de 3-ciclopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Una suspensión de trifluorometanosulfonato de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-ilo (Ejemplo 525, Etapa A; 200 mg, 0,62 mmol) en tolueno:agua, 10:1 (5,5 ml) en un tubo sellado se desgasificó con Argón durante 5 minutos. Después se agregaron ciclopropiltrifluoroborato de potasio (368 mg, 2,49 mmol), Pd(OAc)₂ (21 mg, 0,09 mmol) y K₃PO₄ (396 mg, 1,87 mmol), seguido de dicitclohexil(2',6'-diisopropilbifenil-2-il)fosfino (87 mg, 0,19 mmol). La mezcla se desgasificó con Argón durante otros 5 minutos y después se selló y agitó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 1 % de MeOH/DCM para proporcionar 3-ciclopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (apci) m/z = 214,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(3-ciclopropil-4-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, Etapas B y C, reemplazando 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina con 3-ciclopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa B. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 1-3 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto del título (29 mg, 39 % de rendimiento) como un vidrio incoloro MS (apci) m/z = 496,3 (M+H).

30

Ejemplo 534

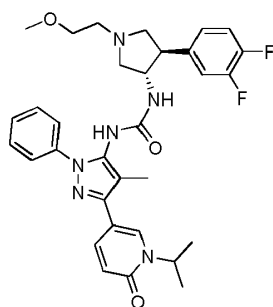


1-(3-ciclopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 533, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoi)oxi) succinato (Preparación L1, Etapas A-D) en la etapa C. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 2-4 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 15 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

40

Ejemplo 535

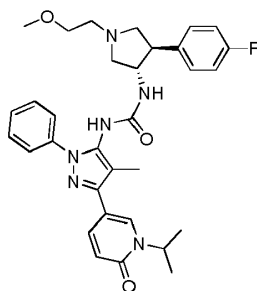


5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

10 Etapa A: Preparación de 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona: Se combinaron 5-Bromo-1-isopropilpiridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,31 mmol), bis(pinacolato) diboro (881 mg, 3,47 mmol) y acetato de potasio (681 mg, 6,94 mmol) en un recipiente sellado en 1,4-dioxanos (5 ml) y se purgaron con Argón durante 5 minutos. Después se añadió PdCl₂(dppf)dcm (189 mg, 0,23 mmol), continuó el purgado durante 1 minuto, después el recipiente se selló y calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de papel GF y se enjuagó con EtOAc y DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con 1 % de MeOH/DCM, seguido de una segunda columna eluyendo con 1:1 de hexanos/EtOAc. El sólido resultante se trituró con Et₂O, se filtró y concentró al vacío para proporcionar 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (308 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido color durazno. MS (apci) m/z = 264,2 (M+H).

20 Etapa B: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 526, reemplazando ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico con 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 2,5-4 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 53 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 591,3 (M+H).

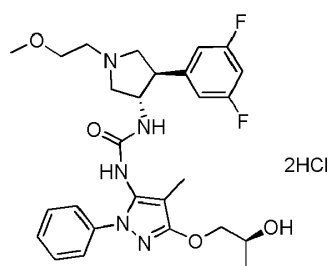
25 **Ejemplo 536**



30 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

35 Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 535, reemplazando (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F) con (3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (2S,3S)-2,3-bis((4-metilbenzoi)oxi) succinato (Preparación L1, Etapas A-D) en la etapa final. El material se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 3-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 50 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. MS (apci) m/z = 573,3 (M+H).

Ejemplo 537



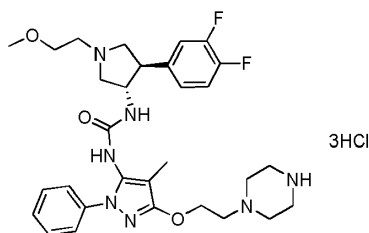
Diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((S)-2-hidroxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Etapa A: Preparación de 1-3-((S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio P211 como un reemplazo para 3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa A, y sustituyendo diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B) en la etapa B. MS (apci) $m/z = 644,4$ (M+H).

15 Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((S)-2-hidroxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 179, usando 1-3-((S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea como un reemplazo para 1-3-((S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Preparación U-2). MS (apci) $m/z = 530,3$ (M+H).

Ejemplo 538

20

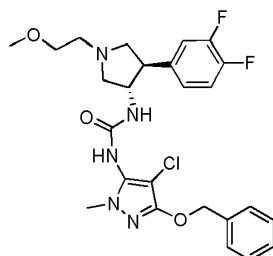


25 Triclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazol-5-il)urea

A una solución agitada de 4-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 388, 52 mg, 0,076 mmol) en DCM (3 ml) se añadió HCl 2 N en éter (0,15 ml). Después de agitarlos a temperatura ambiente durante 1 hora, los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (50 mg, 110 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 584,3$ (M+H).

30

Ejemplo 539



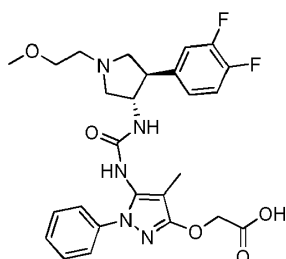
35

1-3-(benciloxi)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio 201, Etapa B, usando 1-3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 136) como un reemplazo para 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. MS (apci) $m/z = 520,2$ (M+H).

40

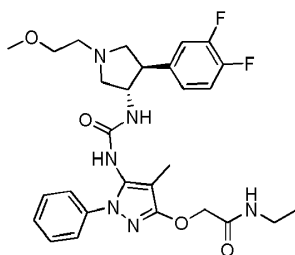
Ejemplo 540



5 Ácido 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)acético

Una mezcla de 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de etilo (Ejemplo 361, 190 mg, 0,341 mmol) y solución de LiOH acuoso 1,0 N (0,682 ml, 0,682 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Se añadió gota a gota solución acuosa de HCl 1,0 N (0,8 ml) para ajustar el pH hasta 4. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (150 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

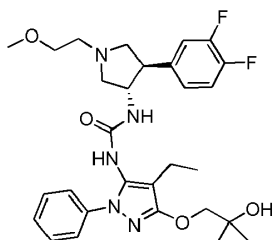
15 **Ejemplo 541**



20 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-N-etilacetamida

A una solución agitada de ácido 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)acético (Ejemplo 540, 22 mg, 0,042 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron EDCI (24 mg, 0,12 mmol) y HOBt (17 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió etilamina (2,0 M en THF, 0,062 ml, 0,12 mmol) seguido de TEA (0,017 ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con solución de NH₄Cl acuoso saturado, solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (16 mg, 69 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 557,3 (M+H).

30 **Ejemplo 542**



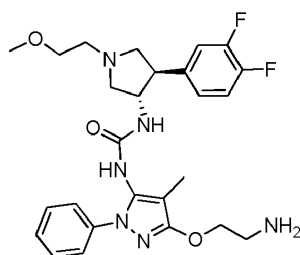
35 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-etil-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 5-amino-4-etil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Una mezcla de 2-cianobutanoato de etilo (10,0 g, 70,8 mmol), fenilhidrazina (7,66 g, 70,8 mmol), dioxano (20 ml), EtOH (50 ml) y NaOEt (3,0 M en EtOH, 2,36 ml, 7,08 mmol) se calentó a 90 °C durante 7 días. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con Et₂O. El sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el compuesto del título (7,50 g, 52 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-((5-amino-4-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 203, usando 5-amino-4-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona como un reemplazo para 5-amino-1-fenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona. MS (apci) $m/z = 276,2$ (M+H).

- 5 Etapa C: Preparación de 1-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-etil-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 1-((5-amino-4-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol como un reemplazo de 3-*tert*-butil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-amina en la etapa A y sustituyendo diclorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B) en la etapa B. MS (apci)
- 10 $m/z = 558,3$ (M+H).

Ejemplo 543

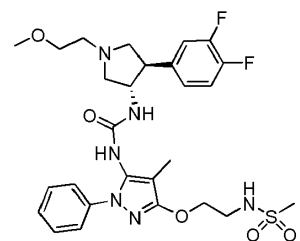


- 15 1-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-etil-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea

A una solución de 1-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-etil-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 387, 170 mg, 0,264 mmol) en 1:1 de MeOH:THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió monohidrato de hidrazina (132 mg, 2,64 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 17

20 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró. El residuo se trituró con DCM y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 78 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 515,3$ (M+H).

25 Ejemplo 544

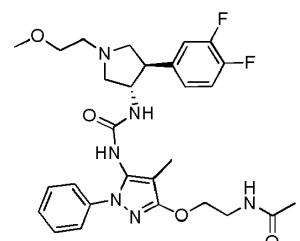


- 30 N-(2-((5-(3-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)oxi)etil)metanosulfonamida

Una mezcla de 1-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-etil-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 543, 30 mg, 0,058 mmol), cloruro de metansulfonilo (7,3 mg, 0,064 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,12 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción

35 se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (3 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (25 mg, 72 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 593,2$ (M+H).

40 Ejemplo 545



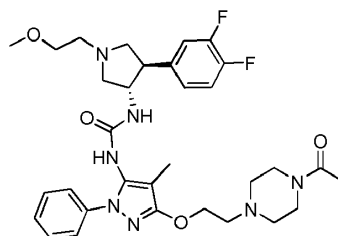
N-(2-((5-(3-((3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)oxi)etil)acetamida

il)oxi)etil)acetamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 544, usando anhídrido acético como un reemplazo para cloruro de metansulfonilo. MS (apci) $m/z = 557,3$ (M+H).

5

Ejemplo 546



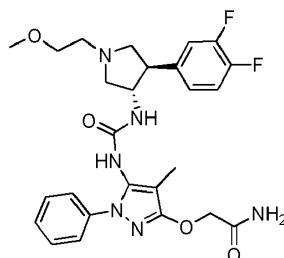
10 1-(3-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 544, usando anhídrido acético como un reemplazo para cloruro de metansulfonilo y sustituyendo triclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 538) por 1-(3-(2-aminoetoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 543). MS (apci) $m/z = 626,4$ (M+H).

15

Ejemplo 547

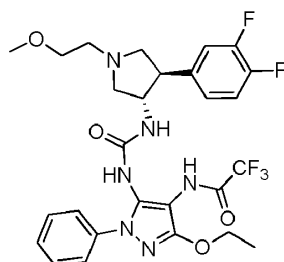
20



2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)acetamida

25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 544, usando cloruro de amonio como un reemplazo para etilamina. MS (apci) $m/z = 529,2$ (M+H).

Ejemplo 548



30

N-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

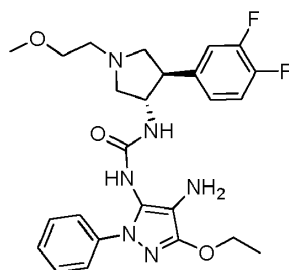
35 Etapa A: Preparación de (5-amino-3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)carbamato de bencilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 542, Etapa A usando 2-(benciloxicarbonilamino)-2-cianoacetato de etilo como un reemplazo de 2-cianobutanoato de etilo. MS (apci) $m/z = 325,1$ (M+H).

40 Etapa B: Preparación de (5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)carbamato de bencilo: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P135, Etapa B, usando (5-amino-3-oxo-1-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)carbamato de bencilo como un reemplazo de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona. MS (apci) $m/z = 353,1$ (M+H).

Etapa C: Preparación de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)carbamato de bencilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 151, Etapa B usando 5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)carbamato de bencilo como un reemplazo para 2-(piridin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclo-penta[c]pirazol-3-amina, y sustituyendo diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación D). MS (apci) m/z = 635,3 (M+H).

Etapa D: Preparación de N-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida: Una solución de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)carbamato de bencilo (75 mg, 0,12 mmol) en TFA (1 ml) se calentó a 60°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió 5 % de EtOH en tolueno al residuo y la mezcla se concentró nuevamente para proporcionar el producto bruto como una sal de TFA. El material bruto se absorbió en EtOAc, se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (2 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (9 mg, 13 %) como un producto menor. MS (apci) m/z = 597,2 (M+H).

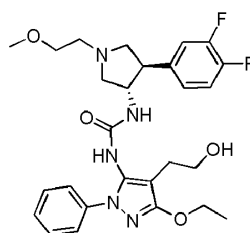
Ejemplo 549



1-(4-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 548, Etapa C. El compuesto del título se aisló como un producto principal por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 % de MeOH en DCM). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ejemplo 550



1-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-(2-hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 5-amino-4-(2,2-dietoxietil)-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 542, Etapa A usando 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato de etilo como un reemplazo para 2-cianobutanoato de etilo. MS (apci) m/z = 292,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-(2,2-dietoxietil)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P135, Etapa B, usando 5-amino-4-(2,2-dietoxietil)-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona como un reemplazo para 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona. MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

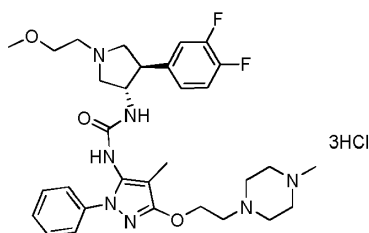
Etapa C: Preparación de 1-(4-(2,2-dietoxietil)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 4-(2,2-dietoxietil)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina como un reemplazo para 3-*tert*-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa A, y sustituyendo diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B) en la etapa B. MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

Etapa D: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-(2-oxoetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: Una mezcla de 1-(4-(2,2-dietoxietil)-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (0,13 g, 0,22 mmol), ácido acético (1 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción no se completó por HPLC. Se agregaron dos gotas de 30 % en peso de HBr en solución de AcOH. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

Etapa E: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-(2-hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución agitada de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-etoxi-4-(2-oxoetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (40 mg, 0,076 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota una solución 2,0 M de LiBH₄ en THF (0,038 ml, 0,076 mmol) a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N, solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (4 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (4 mg, 10 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 530,3 (M+H).

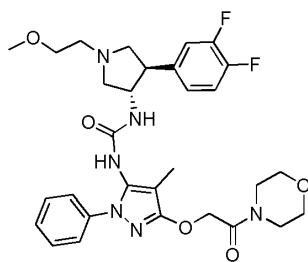
15 Ejemplo 551



20 Triclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una mezcla de triclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 538, 50 mg, 0,086 mmol), NaBH(OAc)₃ (73 mg, 0,34 mmol) y THF (2 ml) se añadió formaldehído (37 % de solución acuosa, 14 mg, 0,17 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (3 % de amoníaco-MeOH 7 N en DCM) para dar la base libre, que se trató con HCl 2 N en éter (3 gotas). La mezcla se concentró y trituró con Et₂O para dar el compuesto del título (22 mg, 43 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

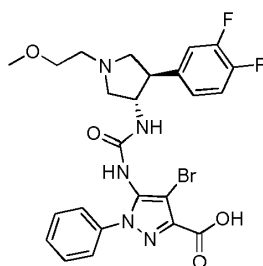
30 Ejemplo 552



35 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-morfolino-2-oxoetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 541, usando morfolina como un reemplazo para etilamina. MS (apci) m/z = 599,3 (M+H).

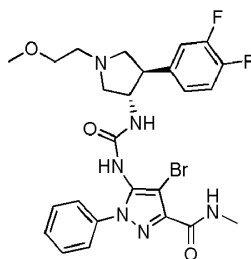
40 Ejemplo 553



Ácido 4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 540, usando 4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 381) como un reemplazo para 2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)acetato de etilo (Ejemplo 361). MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

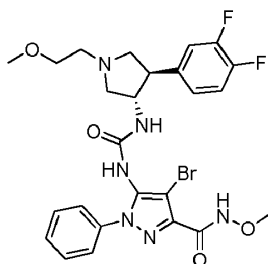
10 **Ejemplo 554**



15 4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 541 usando ácido 4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 553) como un reemplazo para ácido 2-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)acético (Ejemplo 540), y sustituyendo metilamina por etilamina. MS (apci) m/z = 577,1 (M+H).

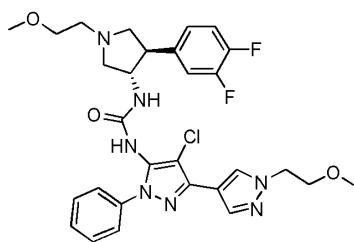
Ejemplo 555



25 4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-N-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

- 30 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 541, usando ácido 4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 553) como un reemplazo para ácido 2-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)acético (Ejemplo 540), y sustituyendo clorhidrato de O-metilhidroxilamina por etilamina. MS (apci) m/z = 593,1 (M+H).

35 **Ejemplo 556**



5 1-(4-cloro-1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

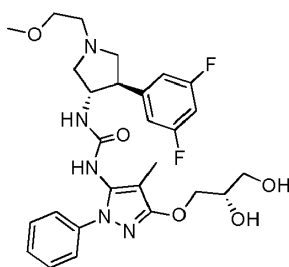
10 Etapa A: Preparación de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,00 g, 35,7 mmol), DMF (120 ml), K₂CO₃ (19,7 g, 143 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (9,92 g, 71,4 mmol) se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título (5,57 g, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (apci) m/z = 199,1 (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Preparado de acuerdo con el método descrito para el Intermedio P109, reemplazando 2-metoxiacetato de metilo con 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en la etapa A. MS (apci) m/z = 284,1 (M+H).

20 Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 usando 1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina como un reemplazo para 3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina en la etapa A, y sustituyendo diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por diclorhidrato de *trans*-1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-amina (Preparación B) en la etapa B. MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

25 Etapa D: Preparación de 1-(4-cloro-1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)urea (40 mg, 0,071 mmol) en DCM (1 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (11 mg, 0,085 mmol) seguido de una cantidad catalítica de 4-metilbencenosulfonato de piridinio (PPTS). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más *N*-clorosuccinimida (4 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (5-95 % de acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título (15 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (apci) m/z = 600,2 (M+H).

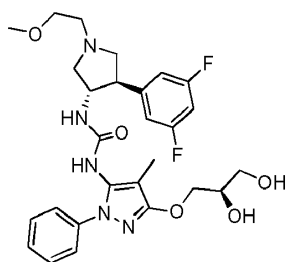
35 **Ejemplo 557**



40 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

45 Preparado a partir de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 392; 38,0 mg, 0,065 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 176, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 90 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

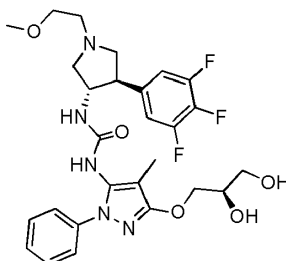
Ejemplo 558



5 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado a partir de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 393; 82,0 mg, 0,130 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 176, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (67 mg, 97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

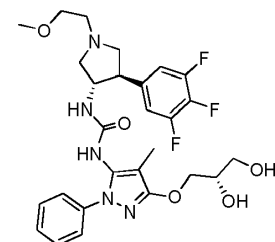
10 **Ejemplo 559**



15 1-3-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado a partir de 1-3-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 398; 90,0 mg, 0,149 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 176, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (83 mg, 99 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

20 **Ejemplo 560**

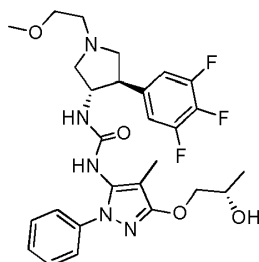


25 1-3-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado a partir de 1-3-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 399; 64,0 mg, 0,096 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 176, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 81 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 564,2 (M+H).

30 **Ejemplo 561**

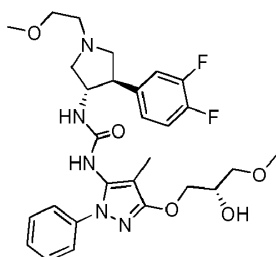
35



5 1-(3-((S)-2-hidroxiopropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado a partir de 1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 400, 64,0 mg, 0,097 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 176, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 83 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

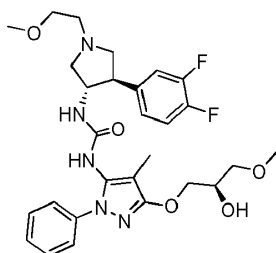
10 **Ejemplo 562**



15 1-(3-((S)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((S)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

A una solución de 1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 402, 110 mg, 0,163 mmol) en THF (5 ml) se añadió HCl 1M (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se concentró hasta 3 ml y se diluyó con HCl 1M (3 ml). La mezcla se lavó con Et₂O (2 veces) y la solución acuosa se trató con 50 % de jarabe de NaOH hasta pH=7. Se añadió NaCl hasta saturación y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de Celite® empacado (elución con EtOAc) y se concentraron para dar un sólido blanco. El sólido se pulverizó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (64 mg, 70 %). MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

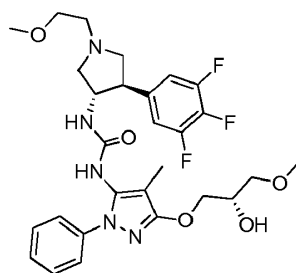
25 **Ejemplo 563**



30 1-(3-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado a partir de 1-(3-((R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 402, 104 mg, 0,154 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 564. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (76 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

35 **Ejemplo 564**

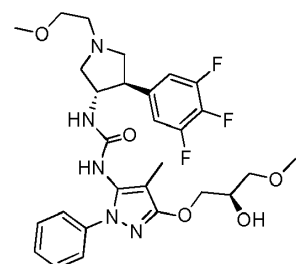


5 1-(3-((S)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea

Etapa A: 1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. El compuesto del título se obtuvo como una cera incolora (122 mg, 88 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 692,3 (M+H).

10 Etapa B: 1-(3-((S)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea: A una solución de 1-(3-((S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea (120 mg, 0,173 mmol) en THF (5 ml) se añadió HCl 1M (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se concentró hasta 5 ml y se lavó con Et₂O (3 veces). La solución acuosa se trató con 50 % de jarabe de NaOH hasta pH=7. Se añadió NaCl hasta saturación y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron a través de Celite® empacquetado, eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró y el sólido blanco residual se lavó con Et₂O (3 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 76 %). MS (apci) m/z = 578,3 (M+H).

20 Ejemplo 565

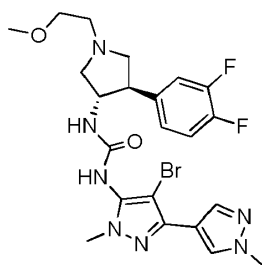


25 1-(3-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea

Etapa A: 1-(3-((R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea: Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. El compuesto se obtuvo como una cera incolora (131 mg, 95 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 692,3 (M+H).

35 Etapa B: 1-(3-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea: Usando 1-(3-((R)-2-hidroxi-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)urea en el procedimiento descrito para el Ejemplo 563, Etapa B, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (77 mg, 73 %). MS (apci) m/z = 578,3 (M+H).

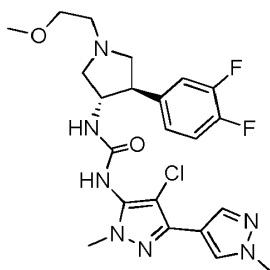
40 Ejemplo 566



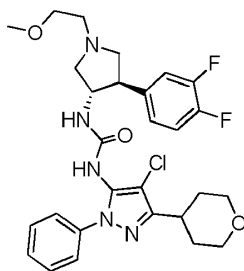
1-(4-bromo-1,1'-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

5 Etapa A: 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Una suspensión fina de 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (Intermedio P114, 159 mg, 0,897 mmol) en EtOAc (4 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron NaOH (987 µl, 1,97 mmol) y fenilcloroformiato (135 µl, 1,08 mmol) secuencialmente y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se lavó con H₂O (2 veces) y NaCl saturado. La solución se secó sobre MgSO₄/carbono activado y se eluyó a través de un tapón de SiO₂ eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se lavó con hexanos (3 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como una cera incolora (232 mg, 87 %). MS (apci) m/z = 298,1 (M+H).

15 Etapa B: 1-(4-bromo-1,1'-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea: Una solución de 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato de fenilo (44,6 mg, 0,150 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió *N*-bromosuccinimida (28,0 mg, 0,157 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta que el consumo completo del material de partida se observó mediante análisis por TLC (16 horas). A la mezcla se le agregó diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F, 59,3 mg, 0,180 mmol) seguido por DIEA (78,4 µl, 0,450 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó con H₂O (3 veces). La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ y la solución seca se eluyó a través de una columna corta de SiO₂ eluyendo con CH₂Cl₂, EtOAc y 10 % (9:1 de MeOH/NH₄OH)/EtOAc. Los grupos de producto se combinaron y concentraron para dar un vidrio incoloro. El vidrio se disolvió en EtOAc y la solución turbia y se filtró a través de Celite® empaquetado. El filtrado se concentró y el sólido blanco residual se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 71 %). MS (apci) m/z = 538,2 (M+H).

25 **Ejemplo 567**1-(4-cloro-1,1'-dimetil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

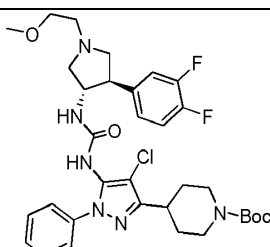
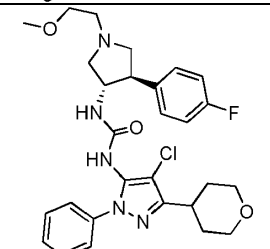
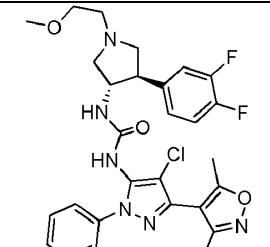
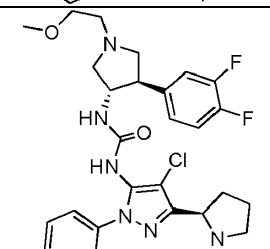
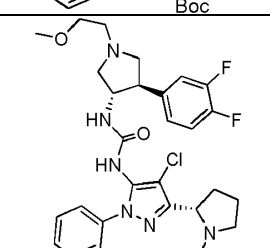
30 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento explicado para el Ejemplo 566 sustituyendo *N*-bromosuccinimida con *N*-clorosuccinimida en la etapa B. El compuesto se aisló como un sólido blanco (51 mg, 69 %). MS (apci) m/z = 494,1 (M+H).

35 **Ejemplo 568**1-(4-cloro-1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

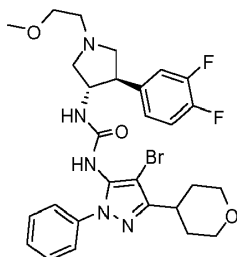
40 Una solución de 1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (90,9 mg, 0,250 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,0 ml) se trató con *N*-clorosuccinimida (37,5 mg, 0,275 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por análisis TLC (72 horas). A la mezcla se le agregó diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F, 98,8 mg, 0,300 mmol) seguido por DIEA (131 µl, 0,750 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó con H₂O (2 veces), NaOH 1M (2 veces) y H₂O. La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄/carbono activado y la solución seca se filtró a través de Celite® empaquetado y se concentró. El residuo se

purificó en una columna de SiO₂ usando elución de gradiente de Etapa: 50 % de EtOAc-hexanos, EtOAc y después 5 % de MeOH/EtOAc. Los grupos de productos combinados se concentraron para dar un jarabe incoloro. El jarabe se trató con 50 % de Et₂O-hexanos y se sometió a ultrasonidos hasta que se formó una suspensión blanca granular. El disolvente se decantó, el sólido se lavó con 50 % de Et₂O-hexanos (2 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (106 mg, 76 %). MS (apci) m/z = 560,3 (M+H).

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 568 usando los intermedios de fenilcarbamato y aminopirrolidina adecuados.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
569		4-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS (apci) m/z = 659,3 (M+H).
570		1-(4-cloro-1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).
571		1-(4-cloro-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 571,3 (M+H).
572		2-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	MS (apci) m/z = 645,3 (M+H).
573		2-(4-cloro-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	MS (esi) m/z = 645,1 (M+H).

Ejemplo 574



5 1-(4-bromo-1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

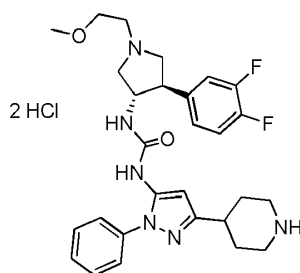
Una solución de 1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (90,9 mg, 0,250 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,0 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (53,4 mg, 0,300 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por análisis TLC (4 horas). A la mezcla se le agregó clorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F, 98,8 mg, 0,300 mmol) seguido por DIEA (131 μ l, 0,750 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó con H₂O (2 veces), NaOH 1M (2 veces) y H₂O. La solución de CH₂Cl₂ se secó en Na₂SO₄/carbón activado y la solución seca se filtró a través de Celite® empaquetado y se concentró. El residuo se purificó en una columna SiO₂ eluyendo con un gradiente de Etapa: 50 % de EtOAc-hexanos, EtOAc después 5 % de MeOH/EtOAc. Los grupos de productos combinados se concentraron para dar un vidrio incoloro. El vidrio se disolvió en Et₂O y se trató con hexanos hasta que se formó una suspensión. La suspensión se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se secó al vacío (142 mg, 94 %). MS (apci) *m/z* = 604,2 (M+H).

20 Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 574 usando el fenilcarbamato y los intermedios de aminopirrolidina adecuados.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) <i>m/z</i>
575		4-(4-bromo-5-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	703,5 (M+H)
576		1-(4-bromo-1-fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	586,2 (M+H)
577		1-(4-bromo-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	615,2 (M+H).

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
578		2-(4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	689,2 (M+H)
579		4-(((4-bromo-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	733,2 (M+H)

Ejemplo 580



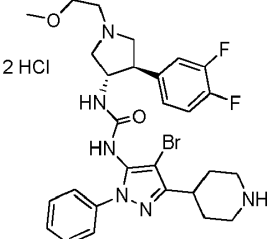
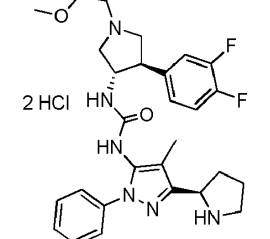
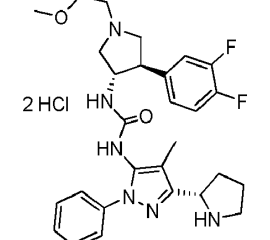
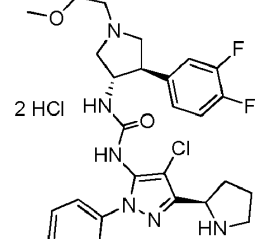
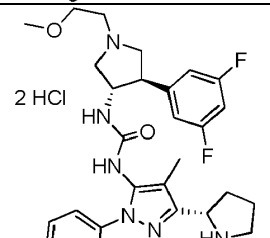
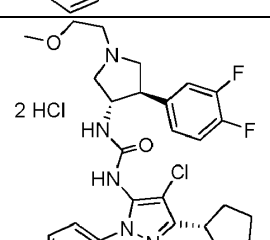
5

Diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)urea

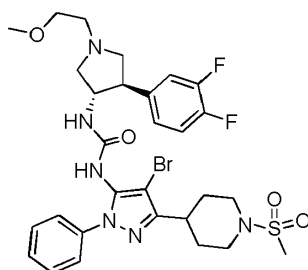
A una solución de 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 569; 73 mg, 0,12 mmol) en 2:1 de EtOAc/MeOH (4 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por análisis HPLC (2 horas). La mezcla se concentró y el residuo se trató con 50 % de EtOAc-hexanos. La mezcla se sometió a ultrasonidos hasta que se formó una suspensión granular fina. El sólido se recogió, se lavó con 50 % de EtOAc-hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 100 %). MS (apci) m/z = 525,8 (M+H).

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 580 usando los intermedios de *N*-Boc adecuados.

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
581		diclorhidrato de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	559,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
582		diclorhidrato de 1-(4-bromo-1-fenil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	603,2 (M+H)
583		diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((R)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	525,3 (M+H)
584		diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	525,3 (M+H)
585		diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-cloro-1-fenil-3-((R)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	545,2 (M+H)
586		diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	525,3 (M+H)
587		diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-cloro-1-fenil-3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea	MS (esi) m/z = 545,1 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
588		diclorhidrato de 1-(4-bromo-1-fenil-3-((R)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	589,2 (M+H)
589		diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)metil)-1H-pirazol-5-il)urea	555,2 (M+H)
590		diclorhidrato de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(piperidin-4-iloxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	589,3 (M+H)
591		diclorhidrato de 1-(4-bromo-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea	633,2 (M+H)

Ejemplo 592

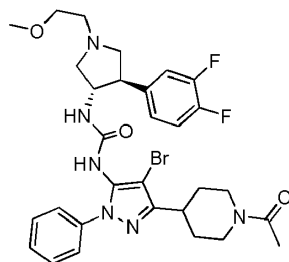
5

1-(4-bromo-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Una suspensión de diclorhidrato de 1-(4-bromo-1-fenil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 582, 70 mg, 0,103 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se trató con DIEA (72,1 µl, 0,414 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución homogénea resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió MsCl (8,41 µl, 0,109 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, tiempo durante el cual la temperatura gradualmente aumentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó con H₂O (2 veces). La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó en SiO₂ eluyendo con 50 % de EtOAc-hexanos después 5 % de MeOH/EtOAc. Los grupos de productos combinados se concentraron y el vidrio incoloro residual se sometió a ultrasonidos en 50 % de Et₂O-hexanos hasta que se formó una suspensión granular. El disolvente se decantó y el sólido se secó al vacío para proporcionar el

compuesto del título como un sólido rosado pálido (54 mg, 77 %). MS (apci) m/z = 681,2 (M+H).

Ejemplo 593



5

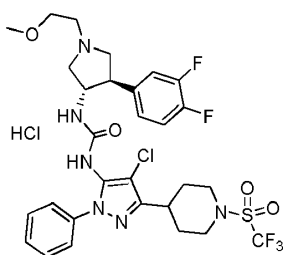
1-(3-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-4-bromo-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

10 Una suspensión de diclorhidrato de 1-(4-bromo-1-fenil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 582, 71 mg, 0,105 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1 ml) se trató con DIEA (73,3 µl, 0,420 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución homogénea resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió Ac₂O (10,4 µl, 0,110 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, tiempo durante el cual la temperatura gradualmente alcanzó 10°. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y se lavó con H₂O

15 (2 veces). La solución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó en SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc, 5 % después 10 % de MeOH/EtOAc. Los grupos de productos combinados se concentraron y el vidrio incoloro residual se disolvió en 50 % de CH₂Cl₂/hexanos. La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco marfil, se secó al vacío (50 mg, 74 %). MS (apci) m/z = 645,2 (M+H).

20

Ejemplo 594



25 Clorhidrato de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(1-(trifluorometilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

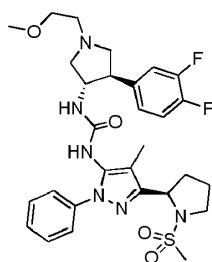
Una suspensión de diclorhidrato de 1-(4-cloro-1-fenil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 581, 60 mg, 0,0949 mmol) en CH₂Cl₂ seco (1,5 ml) se trató con DIEA

30 (66,3 µl, 0,380 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución homogénea resultante se enfrió hasta -40 °C (hielo seco, baño de CH₃CN) y se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (17,3 µl, 0,103 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó -5 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con H₂O (3 veces con destrucción con ultrasonidos) y se trató con 50 % de EtOAc-hexanos. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se trató con MgSO₄ y se agitó durante 30 minutos. La

35 mezcla se filtró a través de Celite® empaquetado tapado con una capa de MgSO₄ usando 50 % de EtOAc-hexanos para enjuagar y eluir. El filtrado se concentró para dar una espuma incolora. La espuma se disolvió en EtOAc (3 ml) y se trató con HCl 2M en Et₂O (300 µl). La mezcla blanca turbia resultante se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de Celite® empaquetado (enjuague de EtOAc). El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco marfil, se secó al vacío (32 mg, 46 %). MS (apci) m/z = 691,2 (M+H).

40

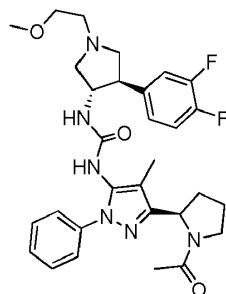
Ejemplo 595



5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 592 usando diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((R)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 583) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 83 %). MS (apci) m/z = 603,3 (M+H).

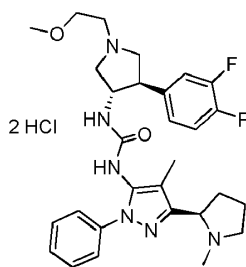
10 **Ejemplo 596**



15 1-(3-((R)-1-acetilpirrolidin-2-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 593 usando diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((R)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 583) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco marfil (89 mg, 94 %). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H).

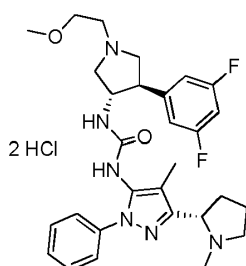
20 **Ejemplo 597**



25 Diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Una solución de diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((R)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 583, 80 mg, 0,134 mmol) y DIEA (93,5 µl, 0,536 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió yodometano (9,26 µl, 0,147 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, tiempo durante el cual la temperatura gradualmente alcanzó temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml) y H₂O (3 ml) y se añadió NaOH 1M hasta pH=11. La capa acuosa se retiró y la fracción de CH₂Cl₂ se lavó con H₂O (2 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía con SiO₂ usando elución de gradiente de Etapa (EtOAc, 10 % de MeOH/EtOAc y 10 % (9:1 de MeOH/NH₄OH)/EtOAc). Los grupos de productos combinados se concentraron para proporcionar el producto de base libre como una cera incolora que se secó al vacío. La base libre del producto se disolvió en EtOAc (3 ml) y se trató con HCl 2M en Et₂O (0,4 ml). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado claro que se secó al vacío (25 mg, 31 %). MS (apci) m/z = 539,3 (M+H).

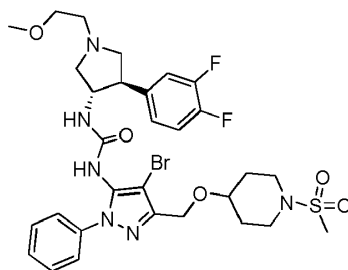
40 **Ejemplo 598**



Diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 597 usando diclorhidrato de 1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol-5-il)urea (Ejemplo 586) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco marfil (31 mg, 39 %). MS (apci) m/z = 539,3 (M+H).

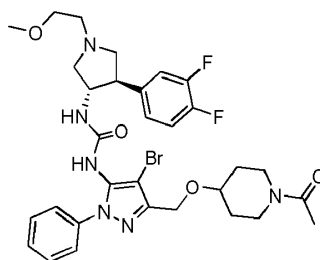
10 **Ejemplo 599**



15 1-(4-bromo-3-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-iloxi)metil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

20 Usando diclorhidrato de 1-(4-bromo-1-fenil-3-((piperidin-4-iloxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 591) el en procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 592, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (23 mg, 88 %). MS (apci) m/z = 711,2 (M+H).

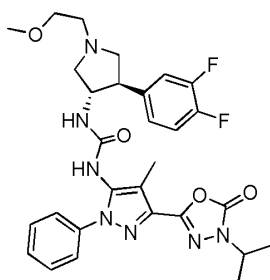
Ejemplo 600



25 1-(3-((1-acetilpiperidin-4-iloxi)metil)-4-bromo-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 593 usando diclorhidrato de 1-(4-bromo-1-fenil-3-((piperidin-4-iloxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (Ejemplo 591) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 96 %). MS (apci) m/z = 675,2 (M+H).

Ejemplo 601



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

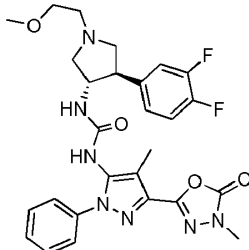
5 Etapa A: 5-amino-N'-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida: A una solución de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 171, 146 mg, 0,672 mmol) y DIEA (468 μ l, 2,69 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3,0 ml) se añadió cloroformiato de isobutilo (98,1 μ l, 0,739 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió hasta 0 $^\circ\text{C}$. Se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (149 mg, 1,34 mmol) en una porción
10 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se lavó con H_2O (2 veces) y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución seca se eluyó a través de un tapón de SiO_2 eluyendo con 50 % de EtOAc-hexanos. El eluyente se concentró para dar un jarabe. El jarabe se lavó con hexanos y se disolvió con Et_2O . La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido blanco oleoso (148 mg, 54 %). MS (apci) m/z = 274,1 (M+H). El producto bruto contenía 30 % del regioisómero no deseado (5-amino-N-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida) y se llevó directamente a la siguiente etapa.

20 Etapa B: 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona: A una solución de 5-amino-N'-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida bruta (148 mg, 0,379 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) se añadió trifosgeno (57,4 mg, 0,190 mmol) en una porción y la suspensión blanca resultante se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió lentamente DIEA (264 μ l, 1,52 mmol) y la solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se lavó con H_2O (3 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 usando 25 % de EtOAc-hexanos para elución. El producto se obtuvo como una espuma blanca que se secó al vacío (35 mg, 31 %). MS (apci) m/z = 300,1 (M+H).

25 Etapa C: 3-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Una solución de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,100 mmol) en EtOAc (1 ml) se enfrió hasta 0 $^\circ\text{C}$. Se agregaron NaOH (251 μ l, 0,501 mmol) y fenilcloroformiato (37,7 μ l, 0,301 mmol) secuencialmente y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se lavó con H_2O (2 veces), HCl 1M, H_2O y NaCl saturado. La
30 capa orgánica se diluyó con 1 volumen equivalente de hexanos y se secó sobre MgSO_4 . La solución se eluyó a través de un tapón de SiO_2 eluyendo con 50 % de EtOAc-hexanos. El eluyente se concentró y el sólido blanco residual se lavó con hexanos (3 veces con destrucción por ultrasonido) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 67 %). MS (apci) m/z = 420,1 (M+H).

35 Etapa D: 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea: A una mezcla de 3-(4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo (26 mg, 0,0620 mmol) y diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación F, 26,5 mg, 0,0806 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió
40 DIEA (54,1 μ l, 0,310 mmol). La solución homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (2 ml) y se lavó con H_2O (2 veces), NaOH 1M (2 veces) y H_2O . La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó en una columna de SiO_2 con elución de gradiente de Etapa: 50 % de EtOAc-hexanos, EtOAc después 5 % de MeOH/EtOAc. Los grupos de productos combinados se concentraron para dar un vidrio incoloro. El vidrio se disolvió en 1:1 de CH_2Cl_2 /hexanos y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, se secó al vacío (20 mg, 56 %). MS (apci) m/z = 582,2 (M+H).
45

Ejemplo 602



1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

5 Etapa A: 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-1-metilhidrazinacarboxilato de terc-butilo: A una suspensión fina de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermedio 171, 0,434 g, 2,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadió DIEA (0,766 ml, 4,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución resultante se trató con cloroformiato de isobutilo (0,292 ml, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió 1-metilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (0,308 ml, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla se lavó con H₂O (2 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y la solución de CH₂Cl₂ seca se eluyó mediante un tapón de SiO₂ (50 % de EtOAc-hexanos para elución). El eluyente se concentró hasta convertirse en un sólido ceroso incoloro. El sólido se trató con 50 % de Et₂O-hexanos y se agitó hasta que se formó una suspensión blanca granular. El disolvente se decantó, el sólido residual se lavó con 50 % de Et₂O-hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (550 mg, 80 %). MS (apci) m/z = 346,2 (M+H).

15 Etapa B: diclorhidrato de 5-amino-N',4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida: A una solución de 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-1-metilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (540 mg, 1,56 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió HCl 4M (7,82 ml, 31,3 mmol) en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La suspensión blanca resultante se concentró y el sólido blanco residual se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (490 mg, 99 %). MS (apci) m/z = 246,1 (M+H). RMN ¹H (DMSO d₆) δ 11,6 (s a, 2H), 11,3 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

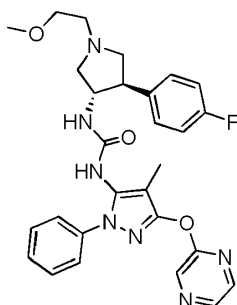
25 Etapa C: 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona: Una solución de diclorhidrato de 5-amino-N',4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida (484 mg, 1,52 mmol) y DIEA (1,32 ml, 7,61 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió trifosgeno (230 mg, 0,761 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 17 horas, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó temperatura ambiente después de 2 horas. Se añadió DIEA (0,40 ml) adicional y la mezcla se agitó durante 5 horas. La mezcla se lavó con H₂O (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄ y la solución seca se eluyó mediante una columna corta de SiO₂ eluyendo con 25 % de EtOAc-hexanos. El eluyente se concentró y el sólido ceroso residual se trató con 50 % de Et₂O-hexanos y se agitó hasta que se formó una suspensión fina y granular. El disolvente se decantó y el sólido residual se lavó con 50 % de Et₂O-hexanos (2 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco marfil (197 mg, 48 %). MS (apci) m/z = 272,1 (M+H).

35 Etapa D: 4-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo: Usando 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona en el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 601, Etapa C proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 59 %). MS (apci) m/z = 272,1 (fragmento de aminopirazol M+H).

40 Etapa E: 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea:

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 601, Etapa D, usando 4-metil-3-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato de fenilo. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (50 mg, 60 %). MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

45 **Ejemplo 603**



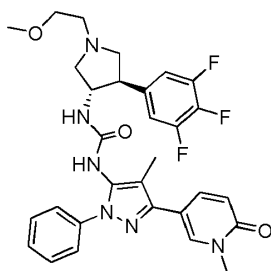
50 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(pirazin-2-iloxi)-1H-pirazol-5-il)urea

55 Etapa A: 4-metil-1-fenil-3-(pirazin-2-iloxi)-1H-pirazol-5-amina: En un tubo sellado se combinaron 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Preparación P135, Etapa A, 300 mg, 1,59 mmol), 2-cloropirazina (185 mg, 1,59 mmol), CuCN (14,2 mg, 0,159 mmol), carbonato de cesio (620 mg, 1,90 mmol) y DMF seco (3,2 ml). Se añadió etilendiamina (23,3 µl, 0,349 mmol) y el recipiente se lavó con N₂ y se selló. La mezcla se agitó a 110 °C durante 18 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se añadió a hielo-H₂O (30 ml) y se agitó durante 10

minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 veces), se secaron sobre MgSO₄ se filtraron a través de Celite® empacado. El filtrado se concentró y el jarabe residual se purificó en una columna de SiO₂ eluyendo con 40 % de EtOAc-hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (310 mg, 73 %). MS (apci) m/z = 268,0 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,74 (s a, 2H), 1,81 (s, 3H).

Etapa B: 1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(pirazin-2-iloxi)-1H-pirazol-5-il)urea: A una solución de 4-metil-1-fenil-3-(pirazin-2-iloxi)-1H-pirazol-5-amina (50,0 mg, 0,187 mmol) en DMF seco (1,0 ml) se añadió CDI (36,4 mg, 0,224 mmol) y DIEA (49,0 µl, 0,281 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió CDI adicional (31 mg) y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la mezcla se añadió (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (Preparación L1, 98,1 mg, 0,412 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con H₂O helado (4 ml) y la suspensión lechosa resultante se trató con HCl 2M a pH=7 (comenzando en pH=11). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y las fracciones de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl saturado (3 veces). La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de Celite® empacado y se concentró. El vidrio incoloro residual se purificó en una columna de SiO₂ con elución de gradiente de etapa (EtOAc, 5 % de MeOH/EtOAc, 10 % (9:1 de CH₃OH/NH₄OH)/EtOAc). La espuma blanca resultante se recristalizó a partir de 50 % de EtOAc-hexanos para proporcionar el compuesto del título como esferas blancas que se rompieron y secaron al vacío (44 mg, 44 %). MS (apci) m/z = 532,2 (M+H).

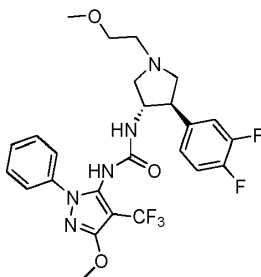
Ejemplo 604



25 1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea

Una solución de trifosgeno (23,1 mg, 0,074 mmol) en CH₃CN seco (1 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de diclorhidrato de (3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-amina (Preparación M, 76,4 mg, 0,220 mmol) y DIEA (115 µl, 0,660 mmol) en CH₃CN seco (0,5 ml) se añadió durante 45 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó 15 °C. Se añadió 5-(5-Amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (56,1 mg, 0,200 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas seguido por agitación a 40 °C durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H₂O helado (4 ml). La mezcla fría (pH=5) se trató con NaOH 2M hasta pH=10, La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y los extractos combinados se lavaron con H₂O y NaCl saturado (2 veces). La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄ y se eluyó a través de una columna corta de SiO₂ eluyendo con EtOAc, 10 % de MeOH/EtOAc después 10 % (9:1/CH₃OH-NH₄OH)/EtOAc. Los grupos de productos combinados se concentraron. El residuo se trató con Et₂O y se agitó hasta que se formó una suspensión blanca. El disolvente se decantó y el sólido restante se lavó con Et₂O (2 veces) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 29 %). MS (apci) m/z = 581,2 (M+H).

Ejemplo 605



45 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea

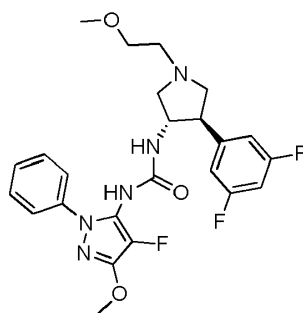
Etapa A: Preparación de 5-fluoro-3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol. Una mezcla de NEt₃ (0,657 ml, 4,72

mmol) y fenilhidrazina (0,561 g, 5,19 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de 1,3,3,3-tetrafluoro-1-metoxi-2-(trifluorometil)prop-1-eno (1,00 g, 4,72 mmol) en EtOH (3 ml). Después de que la adición se completó, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-10 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (372 mg, 1,43 mmol, 30,3 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 261,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina. 5-fluoro-3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo (400 mg, 1,54 mmol), hidrazina (148 mg, 4,61 mmol) y NEt₃ (643 µl, 4,61 mmol) se combinaron en DME (3 ml) en un recipiente sellado y se calentaron en un baño de arena a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se añadió níquel Raney (132 mg, 1,54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró a través de Celite®, se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-80 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (322 mg, 1,25 mmol, 81,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 258,1(M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il) urea. Se combinaron 3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina (77 mg, 0,2994 mmol), CDI (50,97 mg, 0,3143 mmol) y DIEA (521,4 µl, 2,994 mmol) en 0,8 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Después se agregaron 0,6 ml de la solución resultante a diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (60 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se cargaron en un Samplet y se purificaron por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5-80 % de acetonitrilo/agua, para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,074 mmol, 52 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

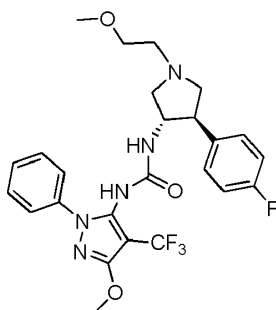
Ejemplo 606



1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método como se describe en el Ejemplo 605, Etapa C, usando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina en vez de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,021 mmol, 30 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

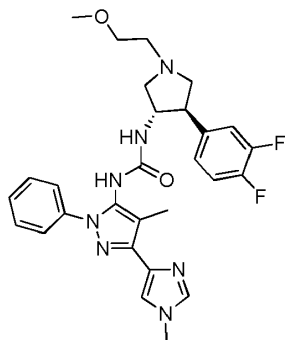
Ejemplo 607



1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea

Preparado por el método como se describe en el Ejemplo 605, Etapa C, usando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina en vez de diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,042 mmol, 60 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

Ejemplo 608

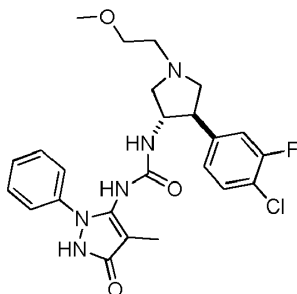
5 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metoxi-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)urea

Etapa A: Preparación de 2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo. Se añadió propiononitrilo (0,893 g, 16,2 mmol) gota a gota a una solución 1M de LHMSD (13,0 ml, 13,0 mmol) en THF a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución de 1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 6,49 mmol) en THF (20 ml, calentado para disolver el material de partida) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). El pH se ajustó hasta 6,5 usando HCl 2N y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). Después el pH se ajustó hasta 6 usando HCl 2N y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces, 100 ml). Los extractos combinados de las extracciones a pH 6,5 y pH 6 se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 6,25 mmol, 96,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 164,2 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. Un recipiente a presión se cargó con 2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropanonitrilo (1,00 g, 6,13 mmol), EtOH absoluto (12,3 ml, 6,13 mmol) y clorhidrato de fenilhidrazina (0,975 g, 6,74 mmol). La reacción se selló, se calentó a 80 °C durante la noche y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,70 g, 5,87 mmol, 95,7 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 254,1 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)urea. Se disolvió 4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (20 mg, 0,07896 mmol) en 2 ml de EtOAc y se añadió NaOH (789,6 µl, 0,7896 mmol) seguido por fenilclorocarbonato (29,72 µl, 0,2369 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron 10 ml de EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró y absorbió en CH₂Cl₂ (1 ml). Se agregaron diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (20 mg, 0,061 mmol) y DIEA (88 µl, 0,51 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua, para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 0,0045 mmol, 8,9 % de rendimiento). (MS (apci) m/z = 536,2 (M+H).

Ejemplo 609

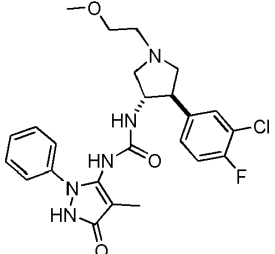
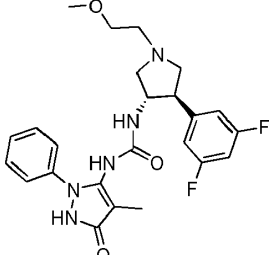
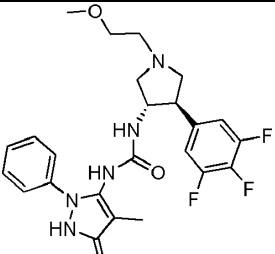
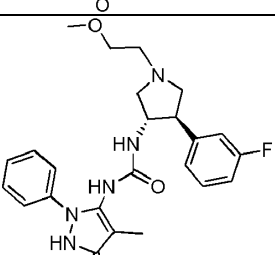
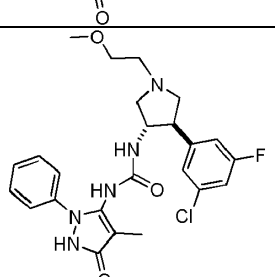
35 1-((trans)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea

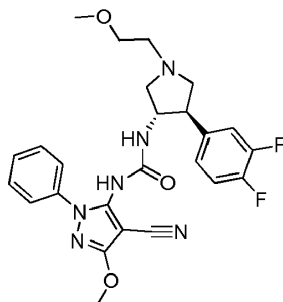
Se combinaron CDI (360 mg, 2,22 mmol), 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (350 mg, 1,85 mmol) y DIEA (805 µl, 4,62 mmol) en 3 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió CDI adicional (360 mg, 2,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. 0,2 ml de la solución resultante se agregaron a una solución de diclorhidrato de (trans)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (67,5 mg, 0,195 mmol) y DIEA (80,9 µl, 0,465 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 0,0799 mmol, 86,0 % de rendimiento).

(MS (apci) m/z = 488,1 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 609, reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina con el intermedio de pirrolidina apropiado.

5

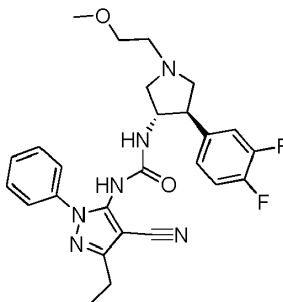
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
610		1-((trans)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea	488,2 (M+H)
611		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea	472,2 (M+H)
612		1-((3S,4R)-1-(2-metoxietil)-4-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea	490,2 (M+H)
613		1-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea	454,2 (M+H)
614		1-((trans)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea	488,2 (M+H)

Ejemplo 6155 1-(4-ciano-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

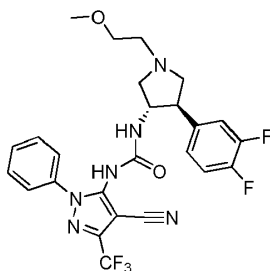
Etapa A: Preparación de 5-amino-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo. A una solución de fenilhidrazina (0,783 g, 7,24 mmol) en etanol (5 ml) en un tubo de presión se añadió 2-(dimetoximetil)malononitrilo (1,0 g, 7,24 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por
10 cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5-35 % de acetona/hexanos para proporcionar el compuesto del título (708 mg, 45,6 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 215,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(4-ciano-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea. Se combinaron 5-amino-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo (160 mg, 0,747 mmol), CDI (133 mg, 0,822 mmol) y DIEA (650 µl, 3,73 mmol) en 5 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (295 mg, 0,896 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se cargó en un Samplet y se purificó por
15 cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 0-70 % de acetonitrilo/agua, para proporcionar el compuesto del título (328 mg, 0,661 mmol, 88,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

20

Ejemplo 61625 1-((3S,4R)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)urea

Preparado como se describe en el Ejemplo 615, Etapa B, sustituyendo 5-amino-3-etil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo por 5-amino-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo. El material se purificó por cromatografía en
30 columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (890 mg, 1,80 mmol, 76,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 495,2 (M+H).

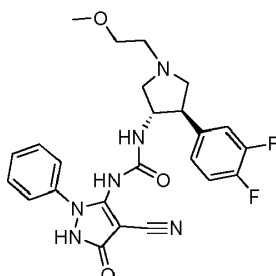
Ejemplo 617

35

1-(4-ciano-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

Preparado como se describe en el Ejemplo 615, Etapa B, sustituyendo 5-amino-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-4-carbonitrilo por 5-amino-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 1,52 mmol, 76,4 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

5

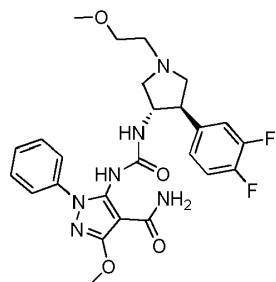
Ejemplo 61810 1-(4-ciano-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea

1-(4-ciano-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)urea (30 mg, 0,06042 mmol, preparado como se describió en el Ejemplo 615) se absorbió en HCl (61,20 mg, 0,6042 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La reacción se vertió en NaOH 2N (5 ml) y se extrajo en EtOAc (2 veces, 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), concentraron y purificaron por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/H₂O como eluyente. El pico 1 se aisló para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,02280 mmol, 37,73 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

15

Ejemplo 619

20

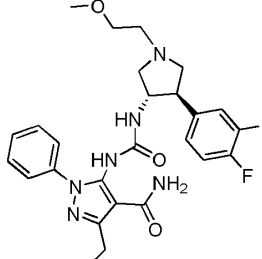
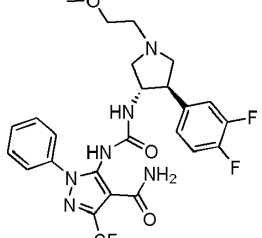
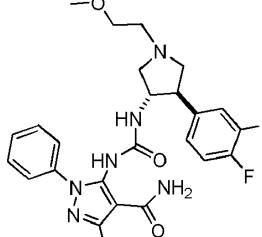
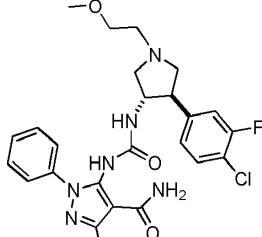
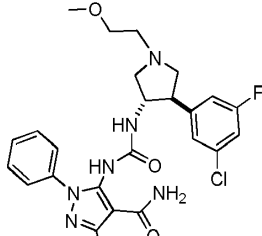
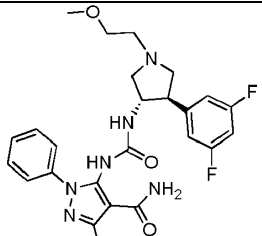
25 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida

Preparado como se describe en el Ejemplo 618, aislando el pico 2 en lugar del pico 1 para proporcionar el compuesto del título (1,9 mg, 0,0037 mmol, 6,1 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

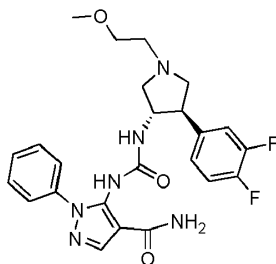
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 618, reemplazando 5-amino-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo con el carbonitrilo apropiado y para Los ejemplos 623-626, también reemplazando diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina con el intermedio de pirrolidina apropiado.

30

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
620		5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	499,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
621		5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-etil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	513,2 (M+H)
622		5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo-4-carboxamida	553,2 (M+H)
623		5-(3-((trans)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	515,2 (M+H)
624		5-(3-((trans)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	515,2 (M+H)
625		5-(3-((trans)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	515,2 (M+H)
626		5-(3-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida	499,2 (M+H)

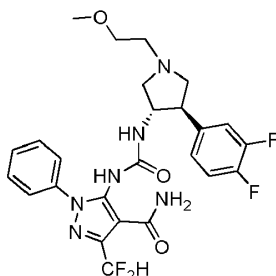
Ejemplo 627

5 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida

Etapa A: Activación de 5-amino-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida. 5-amino-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida (500 mg, 2,47 mmol) se disolvió en 2 ml de CHCl_3 y se añadió piridina (600 μl , 7,42 mmol) seguido por fenilcloroformiato (682 μl , 5,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con 2 ml de NaOH 2N. La reacción se extrajo con diversas porciones de CH_2Cl_2 en un material sinterizado separador de fases y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 5-40 % de acetona/hexanos para proporcionar un aducto de bis-fenilcarbamato (191mg, 0,432 mmol, 17,5 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 443,1$ (M+H).

15 Etapa B: Preparación de 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida. Diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (33 mg, 0,099 mmol), el producto de la etapa A (20 mg, 0,045 mmol) y DIEA (39 μl , 0,23 mmol) se combinaron en 0,2 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/ H_2O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,035 mmol, 78 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 485,2$ (M+H).

Ejemplo 628

25 5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida

Etapa A: Preparación de 2-(2,2-difluoro-1-hidroxietilideno)malononitrilo. Una solución de malononitrilo (4 g, 61 mmol) en metanol se cargó con metóxido de sodio (14 g, 67 mmol) seguido por 2,2-difluoroacetato de metilo (8,0 g, 73 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 4 horas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,7 g, 60 mmol, 100 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,13 (t, J = 54 Hz, 1H).

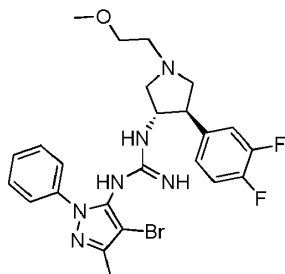
35 Etapa B: Preparación de 2-(1-cloro-2,2-difluoroetilideno)malononitrilo. A una suspensión de 2-(2,2-difluoro-1-hidroxietilideno)malononitrilo (1,9 g, 13 mmol) en CH_2Cl_2 se le agregó PCl_5 (2,7 g, 13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 14 mmol, 107 % de rendimiento).

40 Etapa C: Preparación de 5-amino-3-(difluorometil)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo. A una solución de 2-(1-cloro-2,2-difluoroetilideno)malononitrilo en etanol se añadió clorhidrato de fenilhidrazina (2,3 g, 16 mmol) y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y el material se dividió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando 5 % de EtOAc/ CH_2Cl_2 como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 1,1 mmol, 7,5 % de rendimiento). MS (apci) $m/z = 233,1$ (M-H).

45 Etapa D: Preparación de 3-(difluorometil)-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxamida. Se elaboró 5-amino-3-(difluorometil)-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo como se describe para 5-amino-3-metoxi-1-fenil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo en el Ejemplo 618, El material se purificó por

5 cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente seguido por HPLC preparativa Gilson usando una columna Chiral Technologies OD-H y hexanos/EtOH 9:1 como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,7 mg, 0,0032 mmol, 0,30 % de rendimiento para dos Etapas). MS (apci) m/z = 533,2 (M-H).

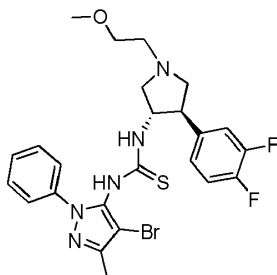
Ejemplo 629



10 Diclorhidrato de 1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)guanidina

15 1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)tiourea (40 mg, 0,07267 mmol, preparada por el método que se describe en el Ejemplo 630) y AgOTf (46,68 mg, 0,1817 mmol) se combinaron en 5 ml de CH₂Cl₂ y se enfriaron en un baño de hielo-MeOH. Se burbujeó gas de amoníaco a través de la solución durante 1 minuto y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregaron HCl (5N en IPA, 60,7 µl, 0,303 mmol) y MeOH (2 ml) y la reacción se filtró a través de Celite®. Los sólidos se lavaron con diversas porciones de MeOH y el filtrado combinado se concentró y purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 0-70 % de acetonitrilo/0,1N de HCl acuoso como eluyente para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 20 0,01814 mmol, 24,97 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 535,1 (M+H).

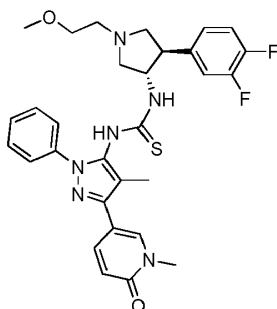
Ejemplo 630



25 1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)tiourea

30 Se combinaron 4-Bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (250 mg, 0,992 mmol), DIEA (864 µl, 4,96 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanotioina (177 mg, 0,992 mmol) en 1 ml de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días y después a 70 °C durante la noche. Se añadió diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (326 mg, 0,992 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se cargó en un Samplet y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como eluyente para proporcionar el compuesto del título (364 mg, 0,661 mmol, 66,7 % de 35 rendimiento). MS (apci) m/z = 550,1 (M+H).

Ejemplo 631

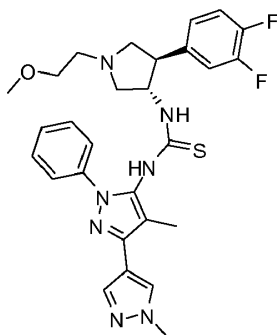


1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)tiourea

- 5 Preparado como se describe para el Ejemplo 630, sustituyendo 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona por 4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg, 0,00778 mmol, 12,5 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 579,2 (M+H).

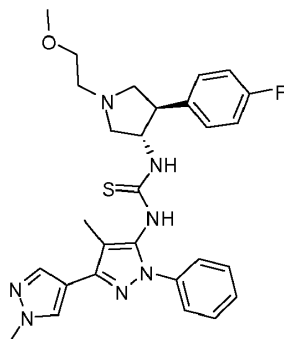
Ejemplo 632

10

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)tiourea

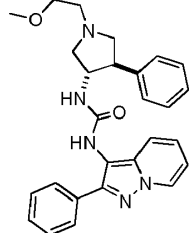
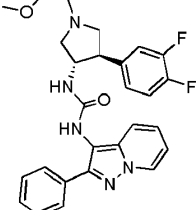
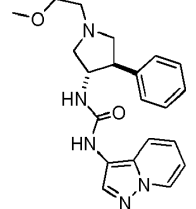
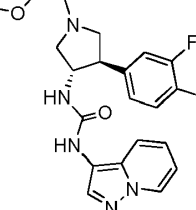
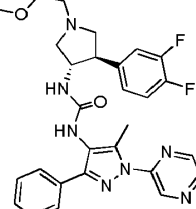
- 15 Preparado como se describe para el Ejemplo 630, sustituyendo 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina por 4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 0,129 mmol, 75,8 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 552,2 (M+H).

20 Ejemplo 633

1-((3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)tiourea

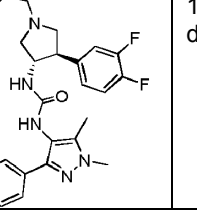
- 25 Preparado como se describe para el Ejemplo 630, sustituyendo 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina por 4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina y diclorhidrato de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina por diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando 5-80 % de acetonitrilo/H₂O como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,0937 mmol, 69,0 % de rendimiento). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).
- 30

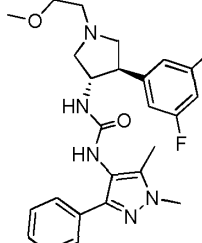
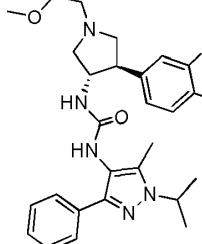
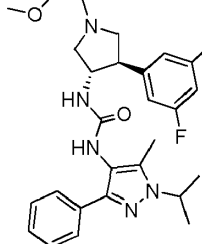
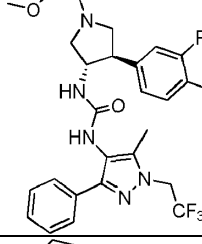
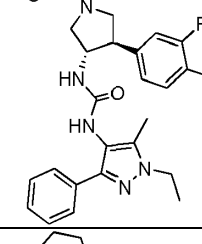
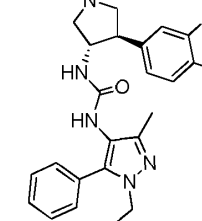
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 52 usando los materiales de partida adecuados en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, DMF, DMA o CH₃CN.

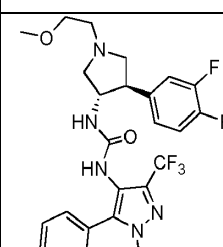
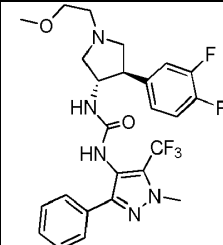
N.º de Ej.	Estructura	Nombre	Datos
634		<i>Trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(2-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 456,3 (M+H)
635		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(2-fenilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 492,0 (M+H)
636		<i>Trans</i> -1-(2-metoxietil)-4-fenilpirrolidin-3-il)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 380,2 (M+H)
637		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)urea	MS (apci) m/z = 416,1 (M+H)
638		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)urea	MS (esi) m/z = 534,2 (M+H)

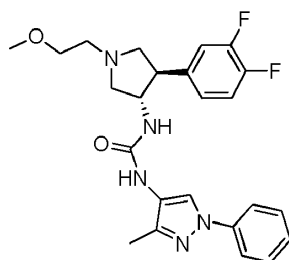
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, DMF, DMA o CH₃CN.

5

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
639		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)urea	470,2 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
640		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)urea	470,2 (M+H)
641		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-isopropil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)urea	498,2 (M+H)
642		1-((3S,4R)-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-isopropil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)urea	498,2 (M+H)
643		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)urea	538,2 (M+H)
644		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)urea	484,2 (M+H)
645		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-etil-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)urea	484,3 (M+H)

N.º de Ej.	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
646		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-5-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)urea	524,2 (M+H)
647		1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)urea	524,2 (M+H)

Ejemplo 648

5

1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)urea

Etapa A: Preparación de 3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 3-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo (0,600 g, 3,89 mmol), ácido fenilborónico (0,498 g, 4,09 mmol), Cu(OAc)₂ (0,530 g, 2,92 mmol), piridina (0,630 ml, 7,78 mmol) en DMF seco (39 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua y la capa orgánica se retiró. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (hexanos/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título (0,428 g, 48 %). MS (apci) m/z = 231,1 (M+H).

15

Etapa B: Preparación de ácido 3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxílico: A una solución de 3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo (0,428 g, 1,86 mmol) en 1:1 de MeOH/THF (8,0 ml) se añadió LiOH 1M (3,72 ml, 3,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se retiraron al vacío, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (2 veces). La capa acuosa se trató con HCl 1M hasta pH 4-5 y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para proporcionar el producto bruto (0,280 g, 75 %) que se usó en el siguiente Etapa sin purificación adicional. MS (apci) m/z = 203,1 (M+H).

20

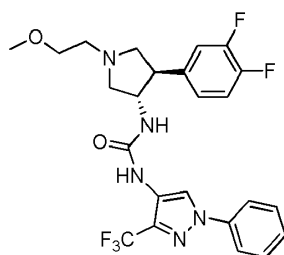
Etapa C: Preparación de 1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxi-etil)pirrolidin-3-il)-3-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)urea: A una solución de ácido 3-metil-1-fenil-1H-pirazolo-4-carboxílico (50 mg, 0,25 mmol) y Et₃N (0,039 ml, 0,30 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó fosforazidato de difenilo (0,064 ml, 0,30 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con THF (1 ml) y se añadió diclorhidrato de (3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-amina (98 mg, 0,30 mmol) seguido por Et₃N (0,108 ml, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (5 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (66 mg, 59 %). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

25

30

35

Ejemplo 649

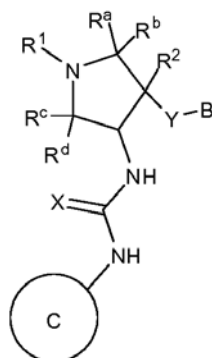


1-((3S,4R)-4-(3,4-difluorophenyl)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(1-phenyl-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)urea

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 648, Etapa C usando ácido 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un reemplazo para ácido 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico. MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

I

o estereoisómeros, tautómeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

el resto Y-B y el resto NH-C(=X)-NH están en la configuración *trans*;

10 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de H y alquilo(1-3C);

X es O, S o NH;

15 R^1 es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), alquilo(1-6C), (alquilamino 1-3C)alquilo(1-3C), (alcoxicarbonil 1-4C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), hidroxialcoxi(1-3C)alquilo(1-6C), di(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-6C), hidroxitrifluoroalquilo(1-6C), (alcoxicarbonil 1-4C)(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), hidroxicarbonil(alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), $\text{hetAr}^5(\text{CH}_2)_{0-1}$ o $\text{Ar}^5(\text{CH}_2)_{0-1}$;

R^2 es H, F u OH;

Y es un enlace, -O- u -OCH₂-;

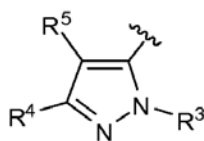
20 B es Ar¹, hetAr¹, alquilo 1-6C o alcoxi(1-6C);

Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), alquilo(1-6C) y CN;

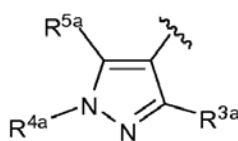
hetAr¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan

25 independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, OH, CF₃, NH₂ e hidroxialquilo(1-2C);

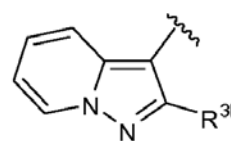
El Anillo C es fórmula **C-1**, **C-2** o **C-3**



C-1



C-2



C-3

30 R^3 es H, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), Ar², hetCyc¹, cicloalquilo(3-7C) o hetAr²;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N y O;

35 hetAr² es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;

40 R^4 es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxicarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxicarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C) [opcionalmente sustituido con F, OH, (alquilo 1-6C), alcoxi(1-

45

6C) o (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C)], hetAr⁴, Ar⁴, hetCyc²(O)CH₂-, (alcoxicarbonilo 1-4C)alcoxi(1-6C), hidroxycarbonilalcoxi(1-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²C(=O)alcoxi(1-6C), hidroxialcoxi 1-3C)alcoxi(1-6C), hidroxitrifluoroalcoxi(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alcoxi(1-6C), alquilamido(1-3C)alcoxi(1-6C), di(alquil 1-3C)aminocarboxi, hetCyc²C(=O)O-, hidroxidifluoroalquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C),
5 alcoxicarbonilo(1-6C), hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, (alcoxi 1-3C)aminocarbonilo, hetCyc³, halógeno, CN, trifluorometilsulfonyl, N-(alquil 1-3C)piridinonilo, N-(trifluoroalquil 1-3C)piridinonilo, (alquilsiloxi 1-4C)alcoxi(1-6C), isoindolina-1,3-dionilalcoxi(1-6C) o N-(alquil 1-3C)oxadiazolonilo;
hetCyc² es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan
10 independientemente de N y O, y está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), (alquilcarboxi 1-4C)alquilo(1-6C) y acilo(1-6C);
hetCyc³ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo que se seleccionan de N y O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, CN, CF₃, alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), acilo(1-6C), alquilsulfonyl(1-6C), trifluorometilsulfonyl y (alcoxi 1-4C)carbonilo;
15 hetAr³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 átomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con alquilo(1-6C);
Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi(1-4C);
hetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan
20 independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonyl(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C), trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo; o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tienen 1-3 átomos de nitrógeno del anillo;
Ar⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, amino-carbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-;
25 R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C), fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C)], cicloalquilo(3-4C), amino, aminocarbonilo o trifluoro(alquil 1-3C)amido; o
30 R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), o
35 R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5-6 miembros que tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, donde dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6), alquilo(1-6C) y oxo, y dicho átomo del anillo de azufre está opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂;
40 hetAr⁵ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y CF₃;
Ar⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), CF₃O-, alcoxicarbonilo(1-4C) y aminocarbonilo;
45 R^{3a} es hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;
50 R^{3b} es hidrógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno;
55 R^{4a} es hidrógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), halógeno, CN, CF₃, CF₃O-, alcoxi(1-6C), (alquilo 1-6C)OC(=O)-, aminocarbonilo, alquiltio(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), (alquilo1-6C)SO₂-, HOC(=O)- y (alcoxi 1-3C)(alquilo1-3C)OC(=O)-], o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan independientemente de N, S y O y está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), (cicloalquilo 3-6C)CH₂- (cicloalquilo 3-6C)C(=O)-, (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), alquilsulfonyl(1-6C), NH₂, (alquil 1-6C)amino, di(alquil 1-6C)amino, (trifluoroalcoxi 1-3C)trifluoroalquilo(1-3C) y metoxibencilo; y
60 R^{5a} es hidrógeno, halógeno, alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) e hidroximetilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo que se seleccionan
65 independientemente de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan

independientemente de alquilo(1-6C) y halógeno.

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

5 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ se selecciona de (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C) y trifluoroalquilo(1-6C), preferentemente R¹ es (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C).

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que B es Ar¹, siendo Ar¹ preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

10 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que B es hetAr¹, siendo B preferentemente piridilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C) o halógeno.

15 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el Anillo C es la fórmula C-1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

20 R⁴ es H, OH, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), cianoalquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C), aminoalquilo(1-6C), aminocarbonilalquilo(1-6C), alquilsulfonamido(1-3C)alquilo(1-6C), sulfamidoalquilo(1-6C), hidroxycarbonilalquilo(1-6C), hetAr³alquilo(1-6C), Ar³alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C), monofluoroalcoxi(1-6C), difluoroalcoxi(1-6C), trifluoroalcoxi(1-6C), tetrafluoroalcoxi(2-6C), pentafluoroalcoxi(2-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), aminoalcoxi(2-6C), aminocarbonilalcoxi(1-6C), hidroxycarbonilalcoxi(1-6C), hetCyc²alcoxi(1-6C), hetAr³alcoxi(1-6C), Ar³alcoxi(1-6C), (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C), (alquilsulfonil 1-3C)alcoxi(1-6C), cicloalquilo(3-6C), hetAr⁴ o Ar⁴; y
25 R⁵ es H, alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C), pentafluoroalquilo(2-6C), halógeno, CN, alcoxi(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)OC(=O)-, alquiltio(1-6C) o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se
30 seleccionan independientemente de halógeno, alquilo(1-6C) y alcoxi(1-6C).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la que

R⁴ se selecciona de alquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), cianoalquilo(1-6C), (alcoxi 1-3C)alquilo(1-6C) y cicloalquilo(3-6C), o

35 R⁴ se selecciona de alcoxi(1-6C), cianoalcoxi(1-6C), hidroxialcoxi(1-6C) y (alcoxi 1-4C)alcoxi(1-6C).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la que R⁴ se selecciona de hetAr⁴ y Ar⁴.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en la que R⁵ es alquilo(1-6C).

40 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que:

R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado de 5-6 miembros
45 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo(1-6C),

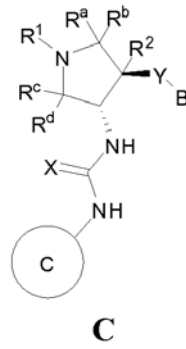
o
R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que
tiene un heteroátomo del anillo que se selecciona de N, O o S, en el que dicho átomo de nitrógeno del anillo está
opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C)C(=O)O-, acilo(1-6) y dicho átomo del anillo de azufre está
50 opcionalmente oxidado con S(=O) o SO₂.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R³ es Ar².

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R² es H.

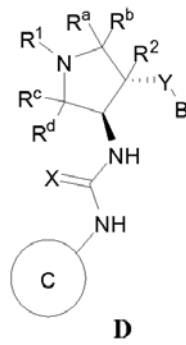
55 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^a, R^b, R^c y R^d son H.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el resto Y-B y el resto -NH-C(=X)-NH- de Fórmula I son trans en la configuración absoluta mostrada en la fórmula C:



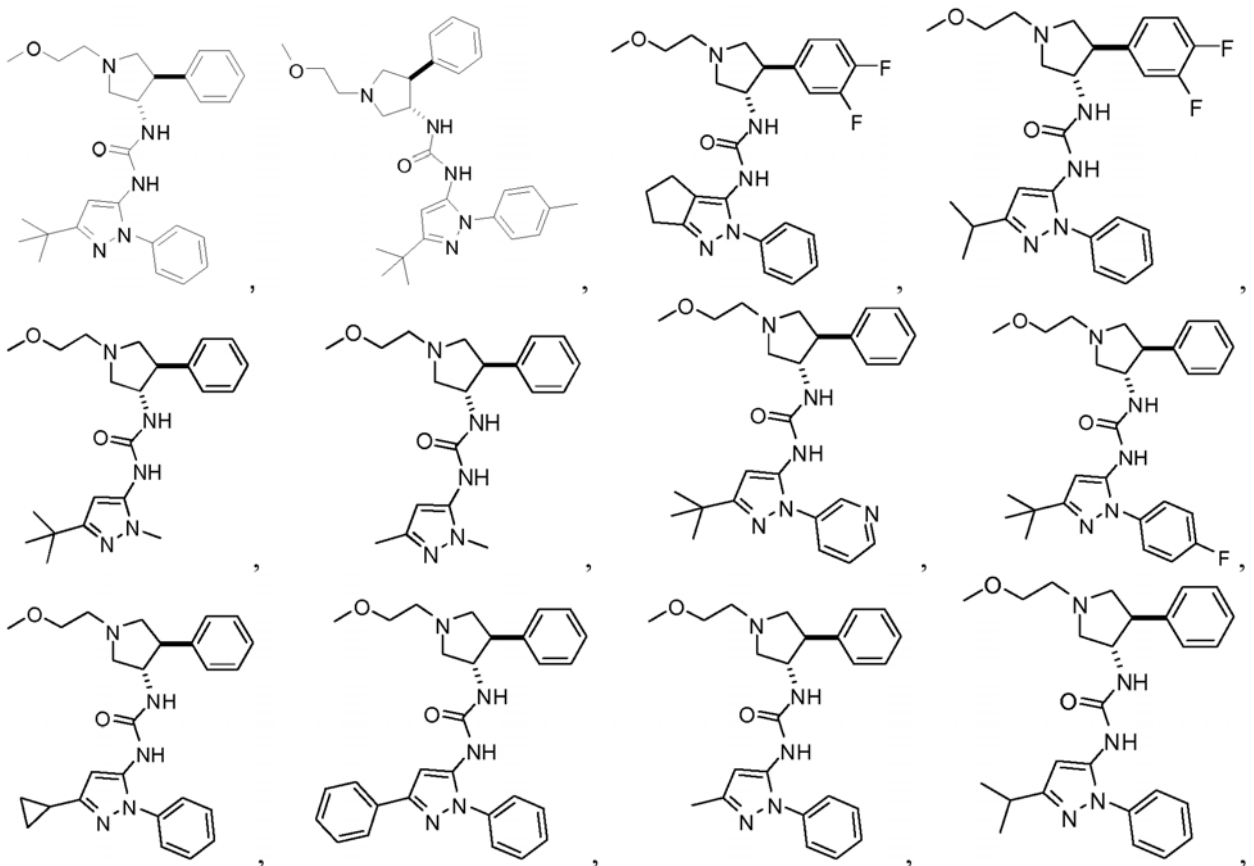
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el resto Y-B y el resto -NH-C(=X)-NH- de Fórmula I son trans en la configuración absoluta mostrada en la fórmula D:

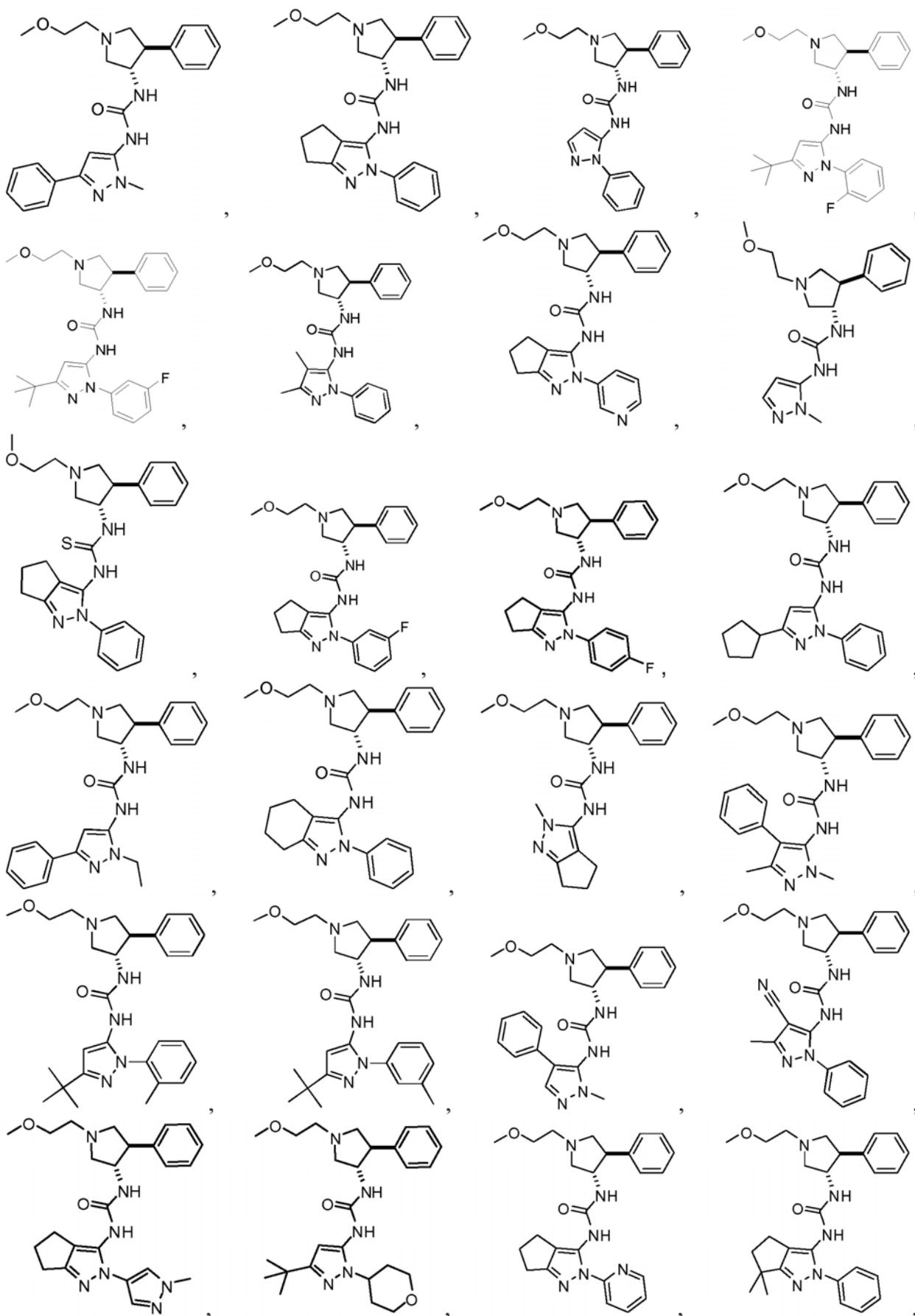
5

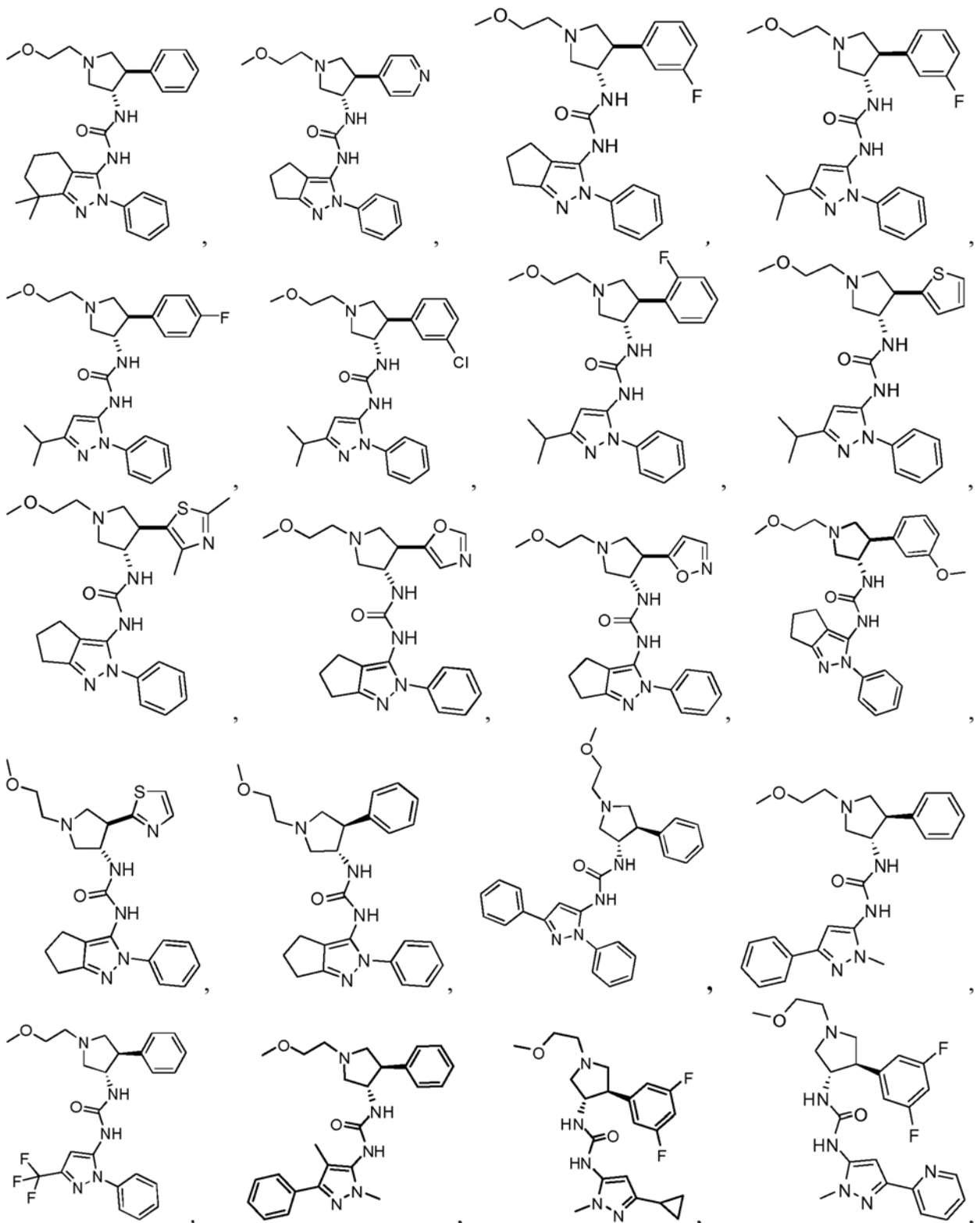


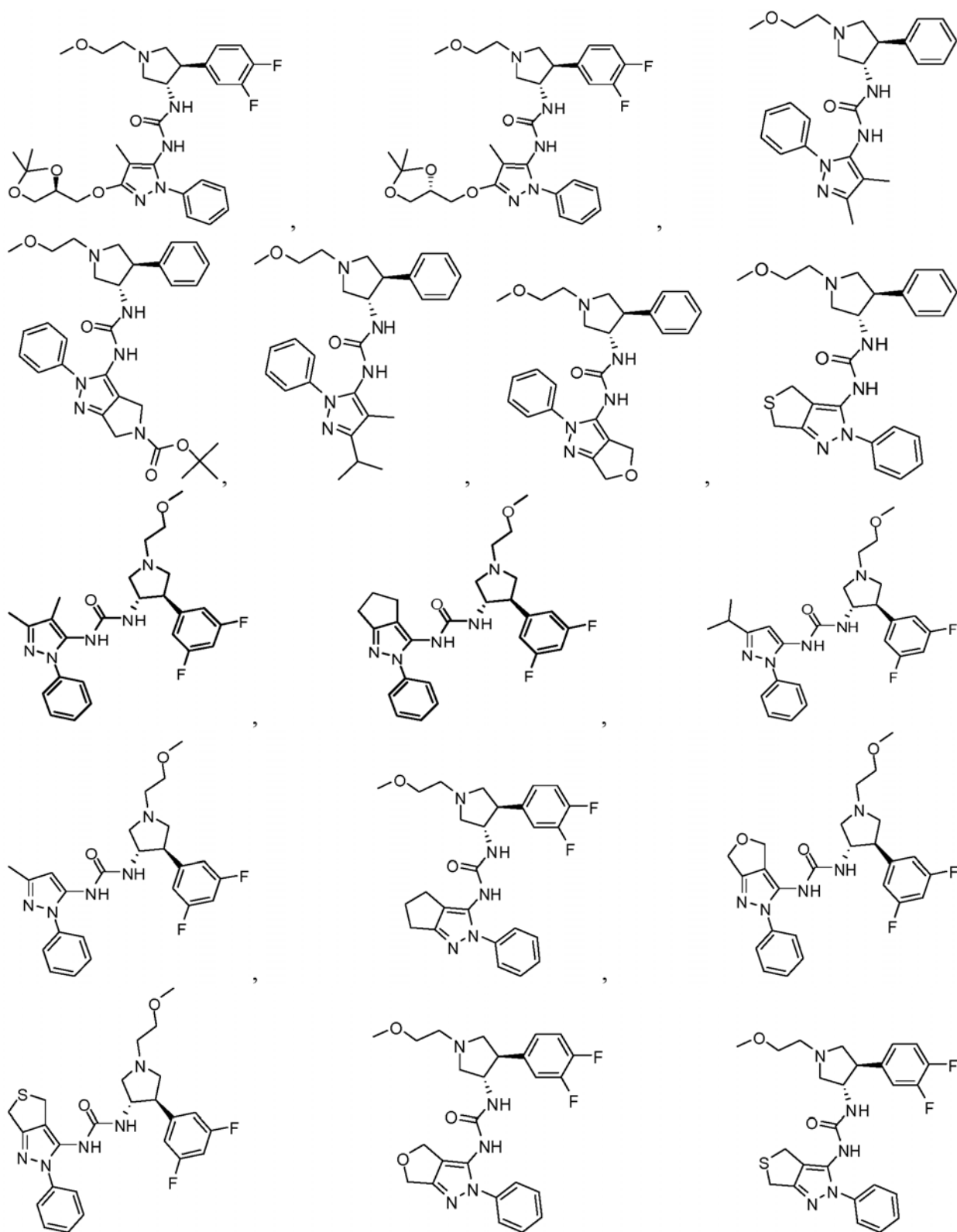
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que Y es un enlace.

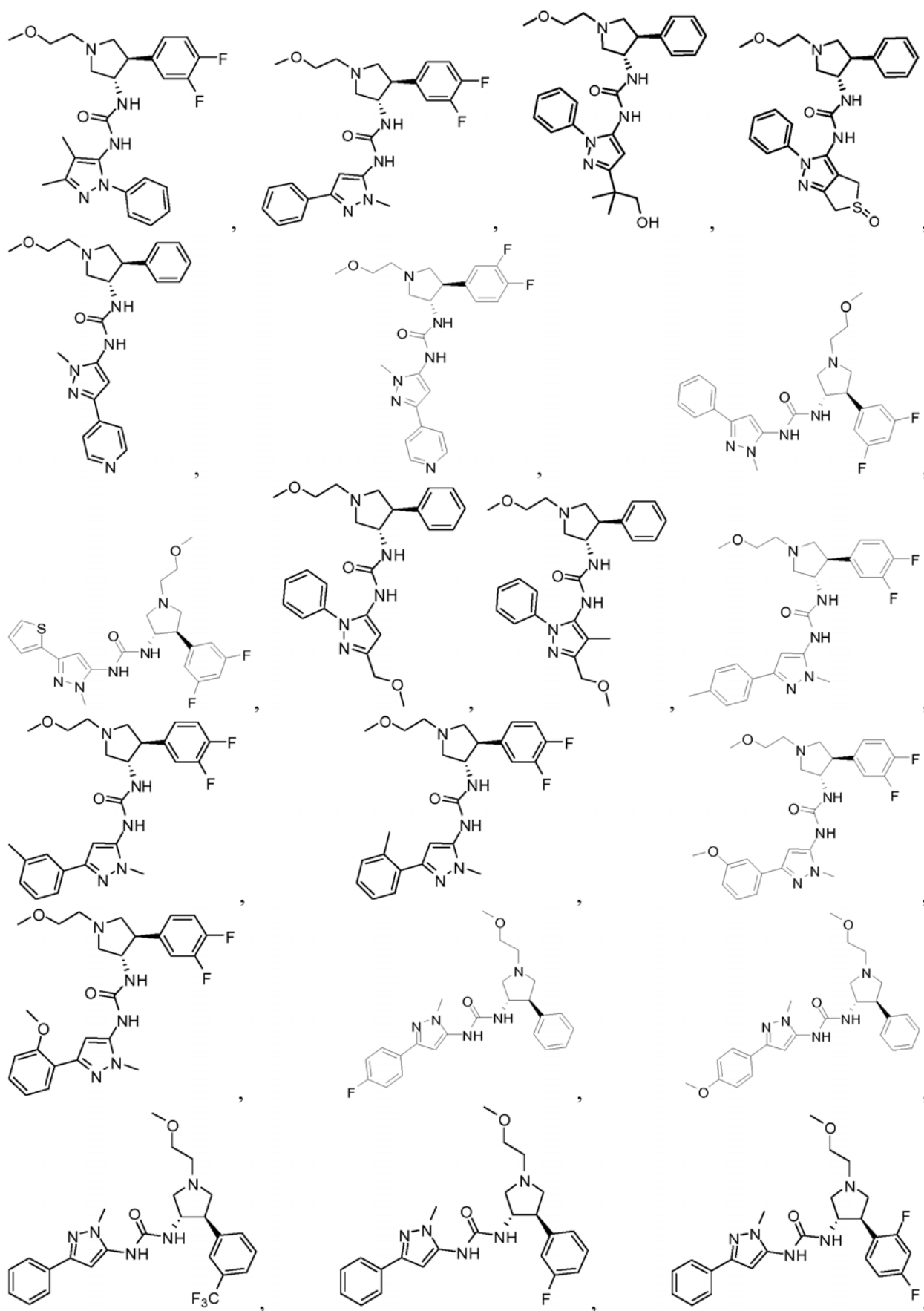
10 18. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos:

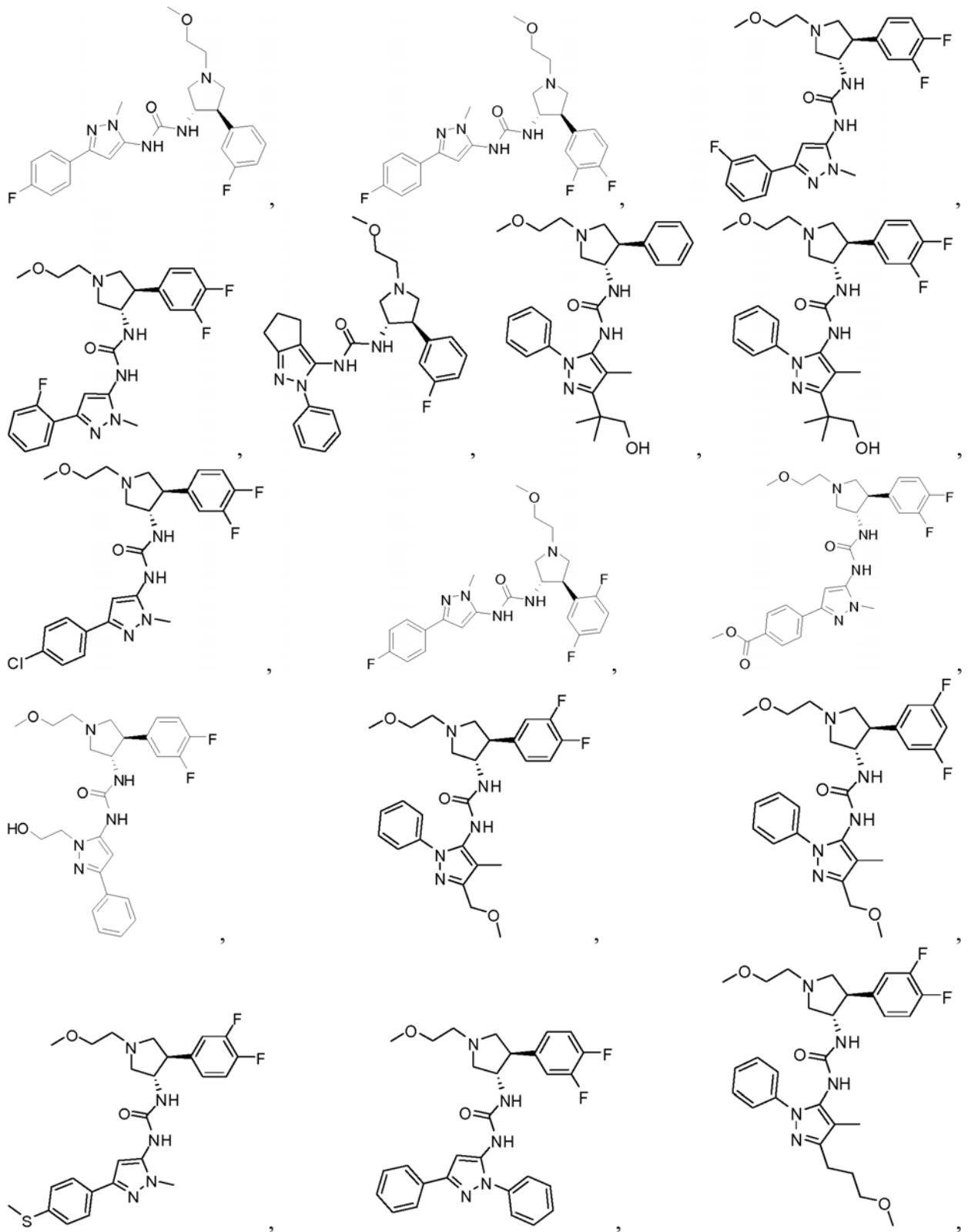


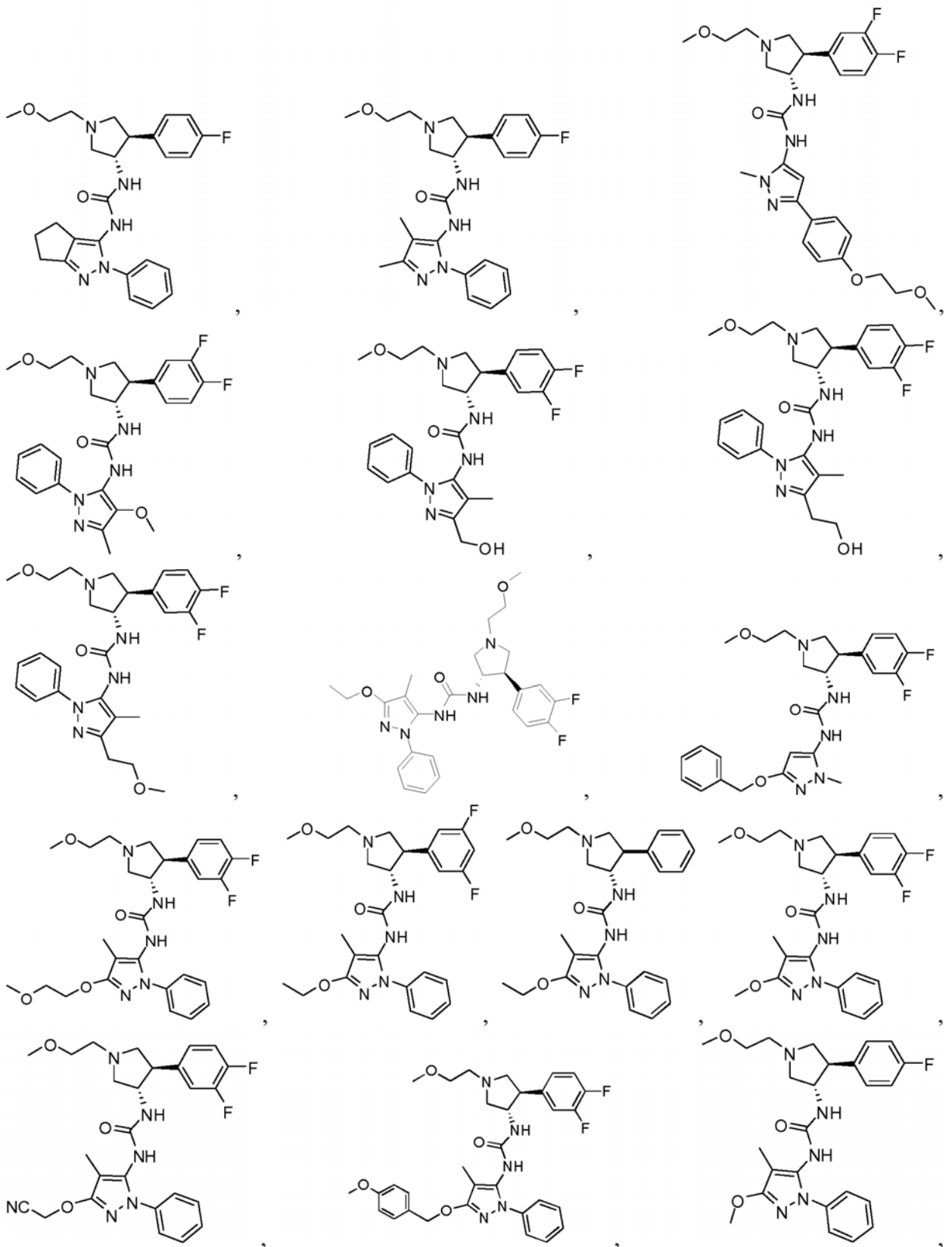


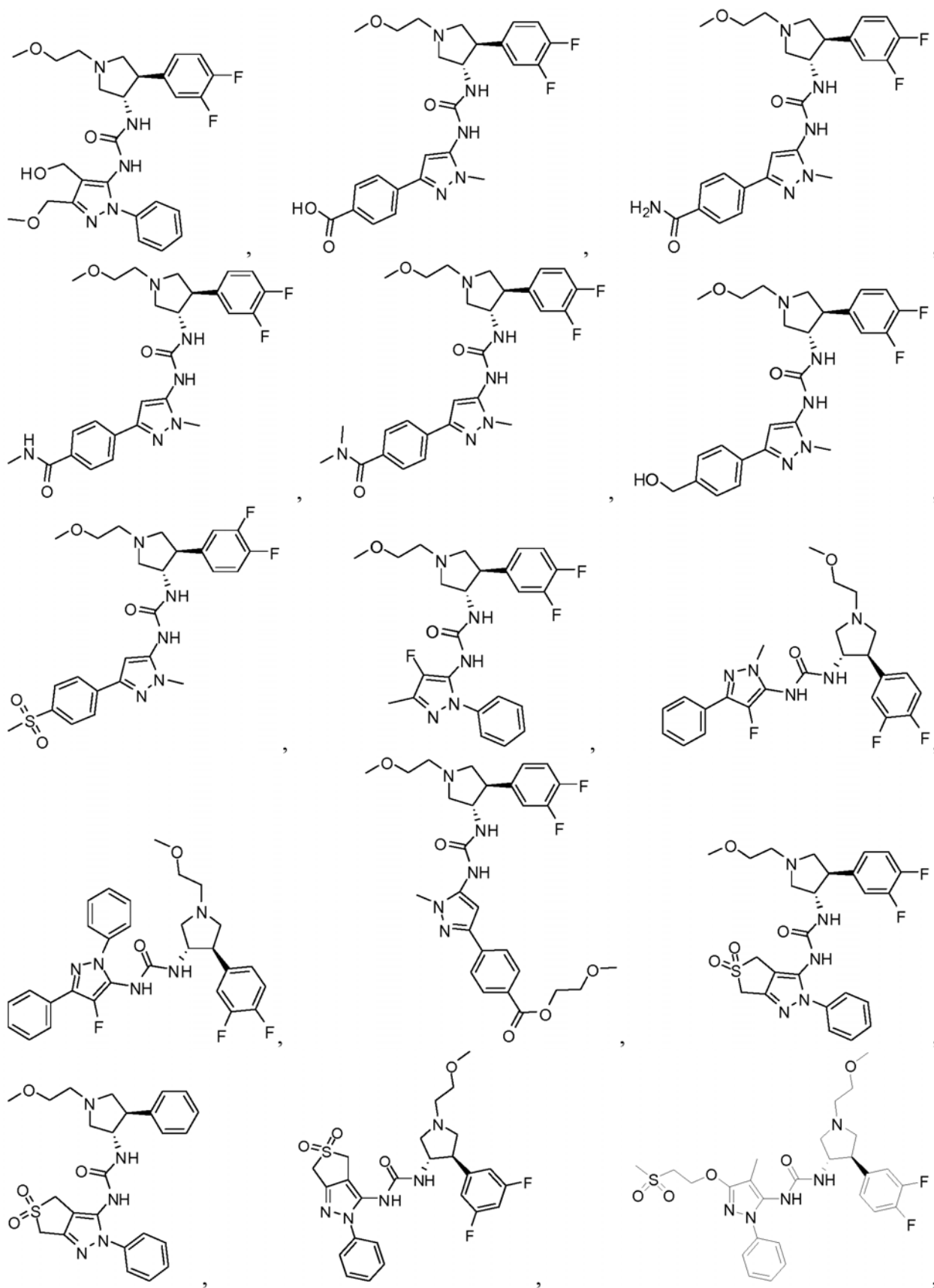


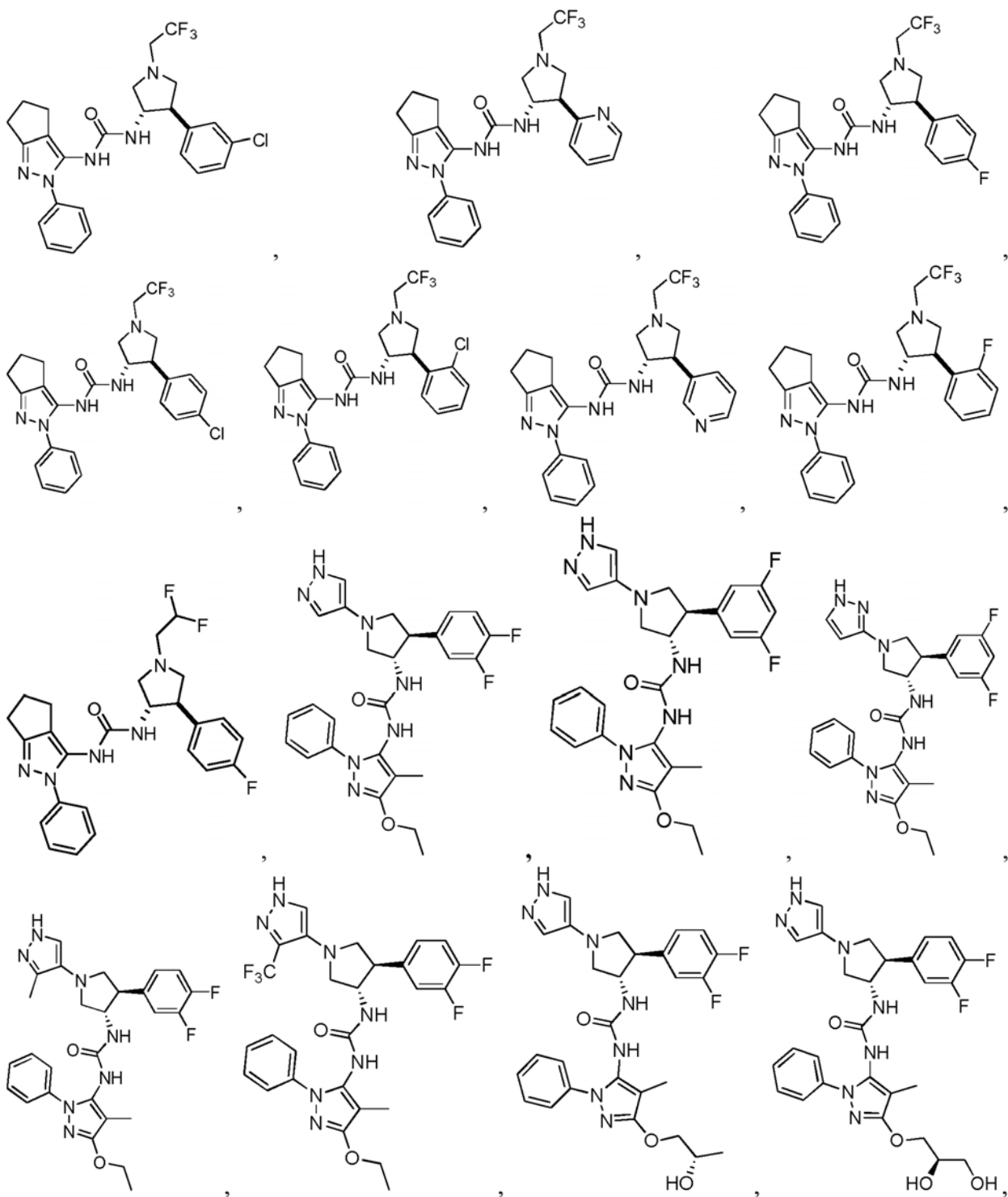


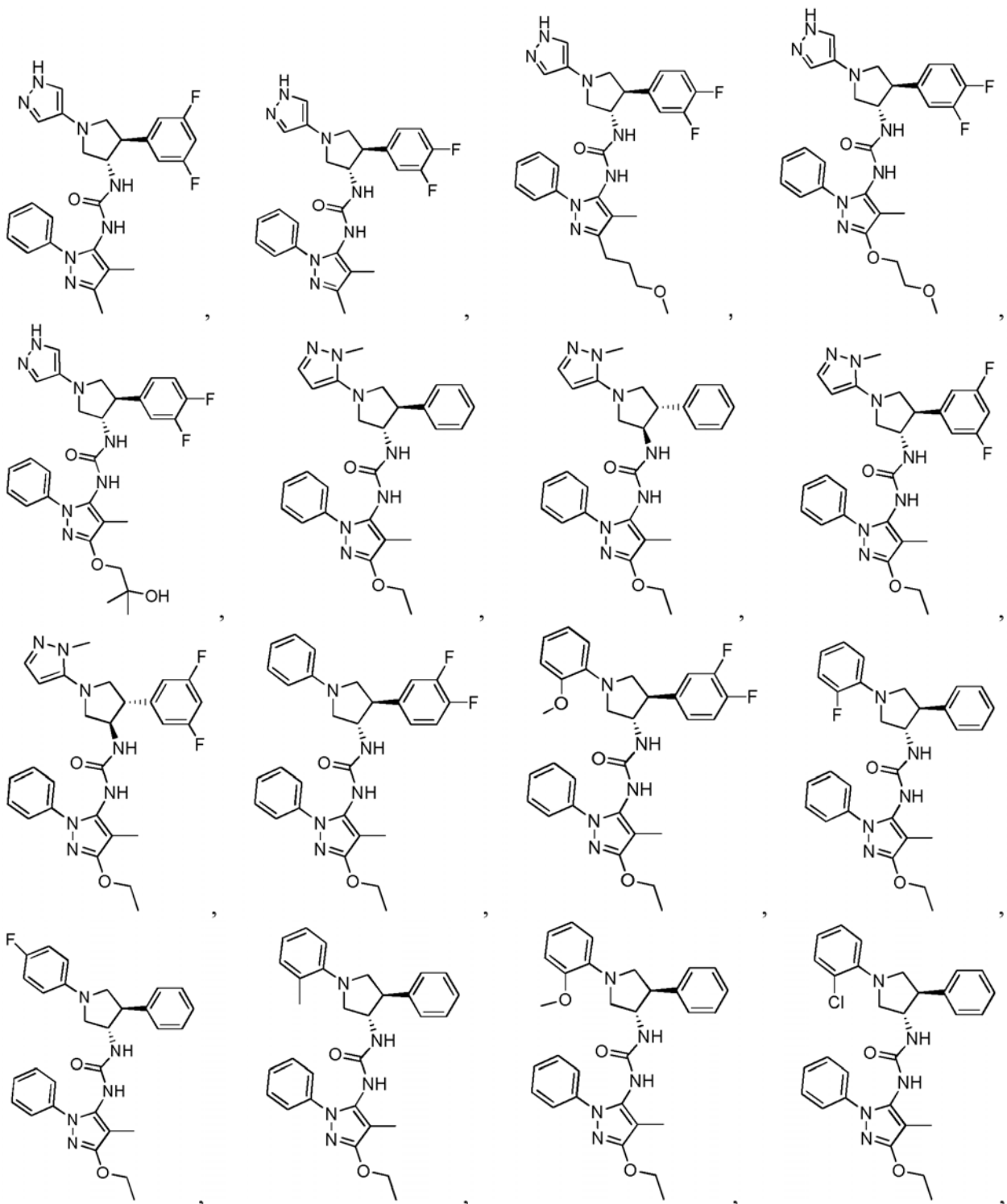


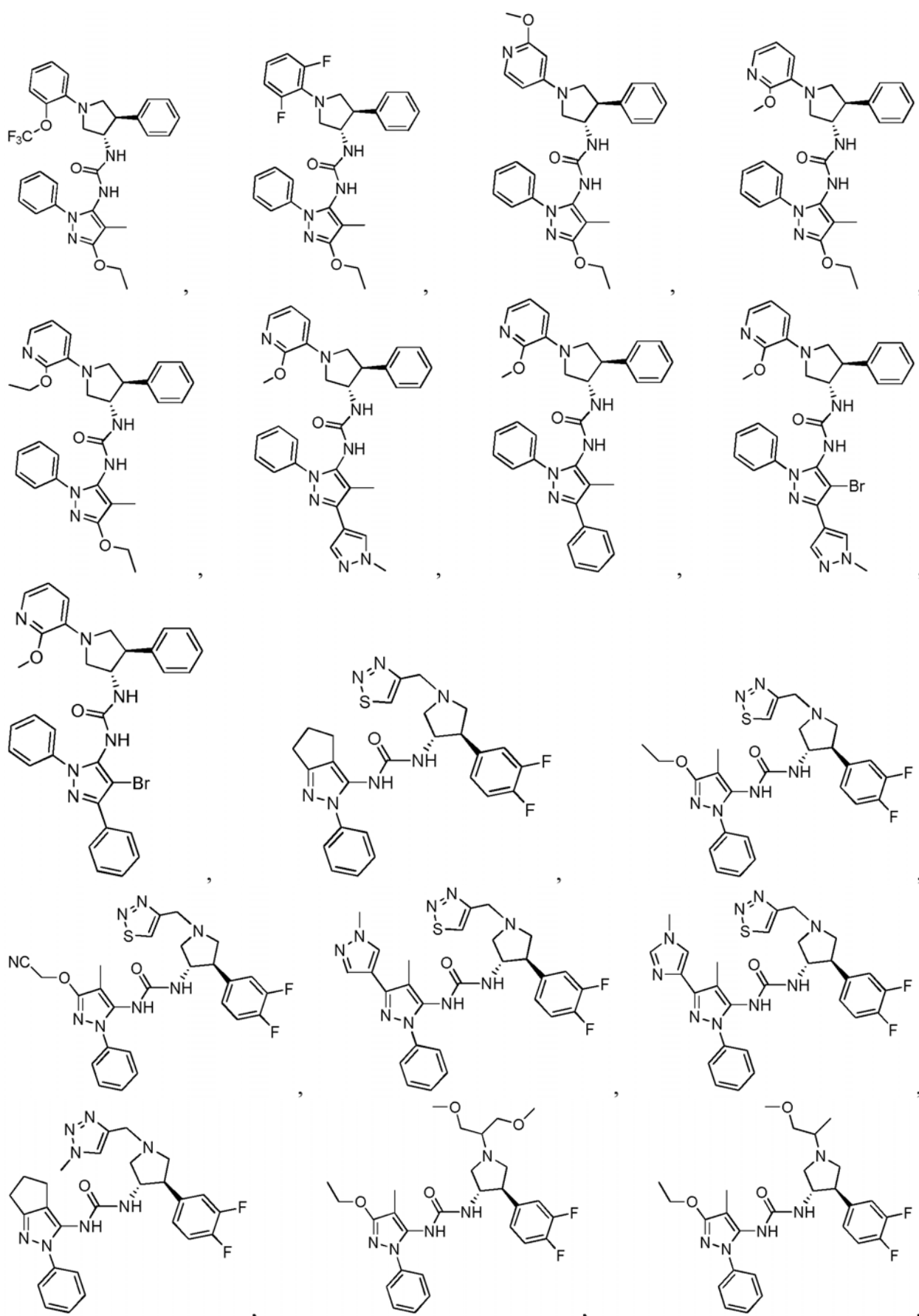


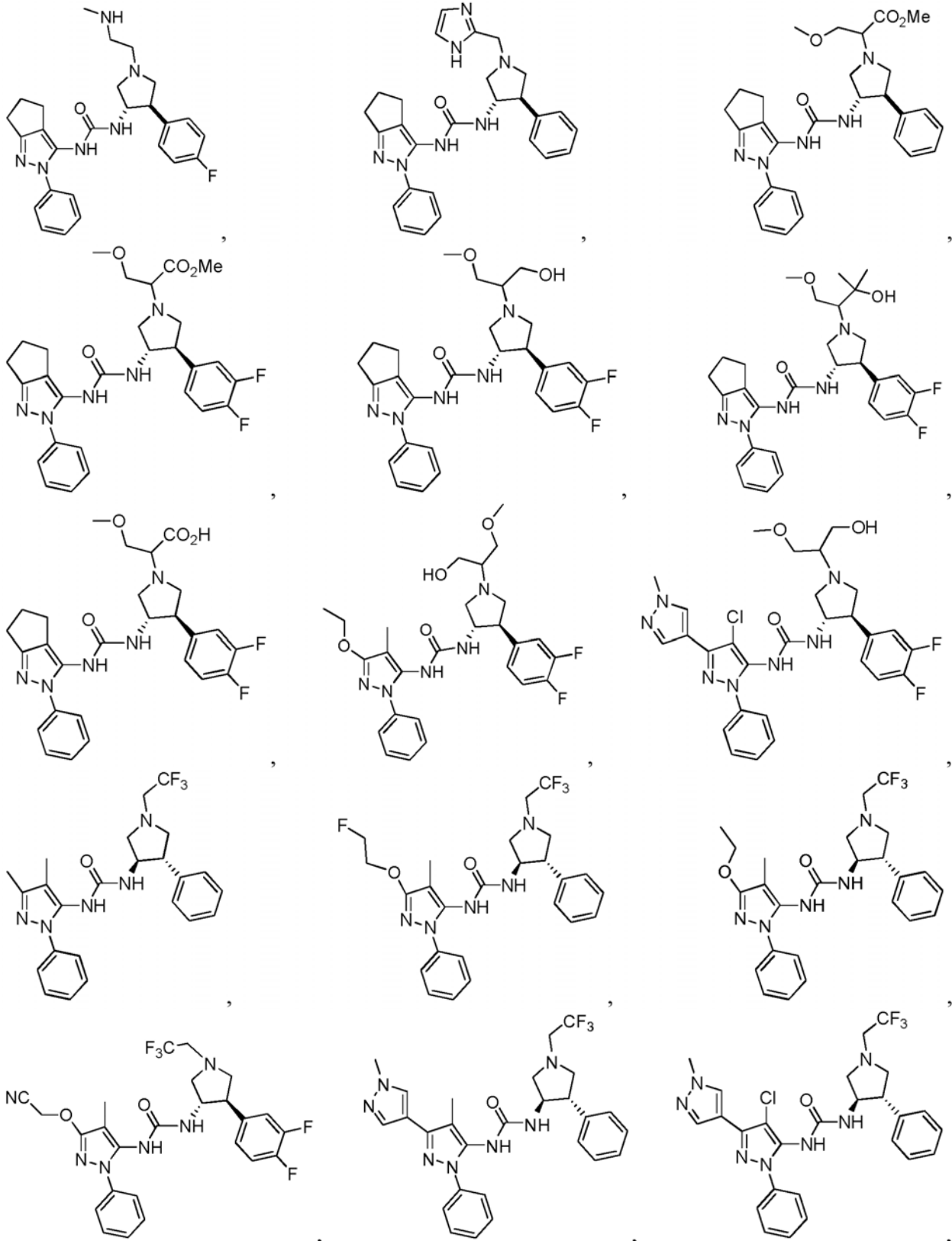


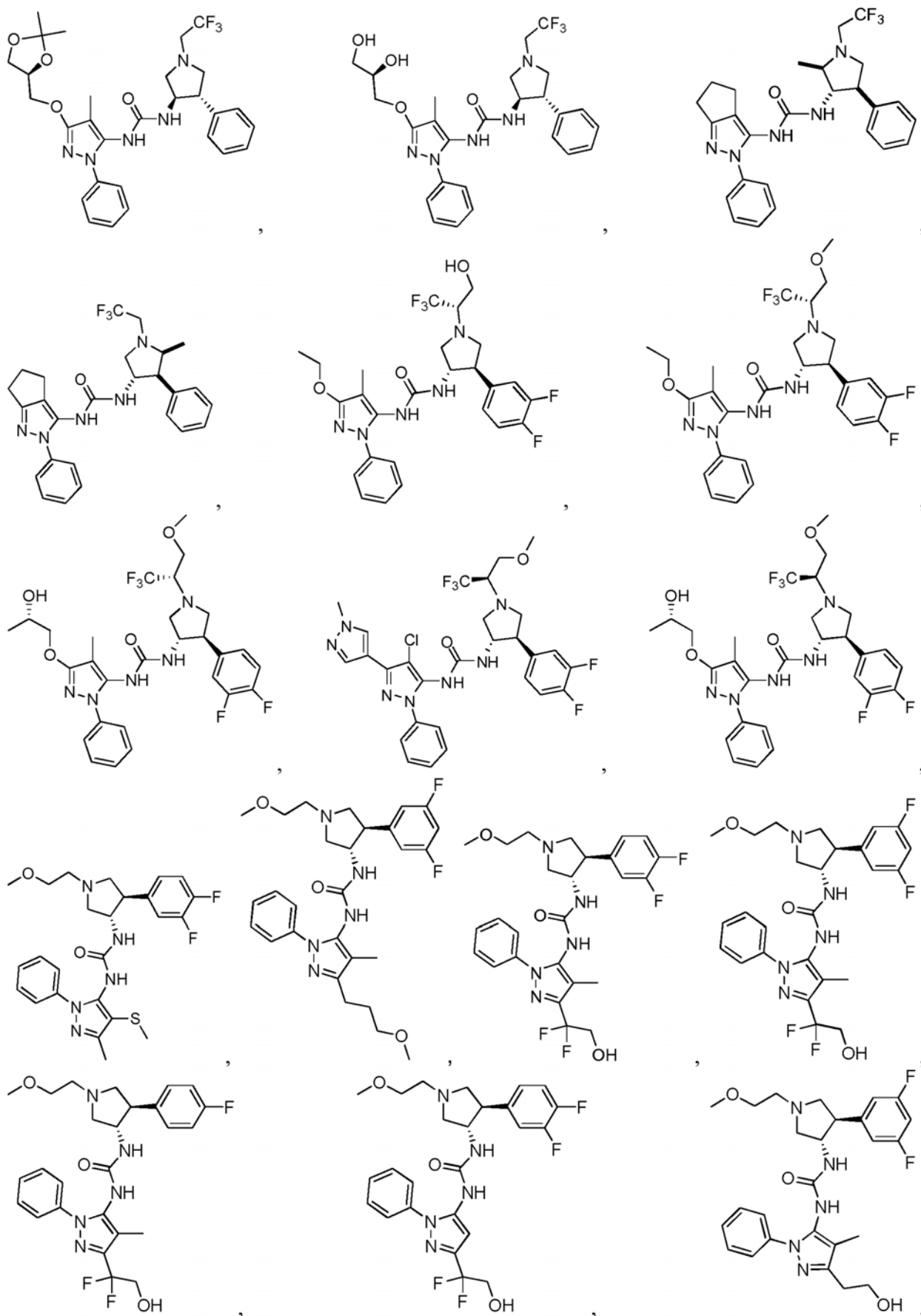


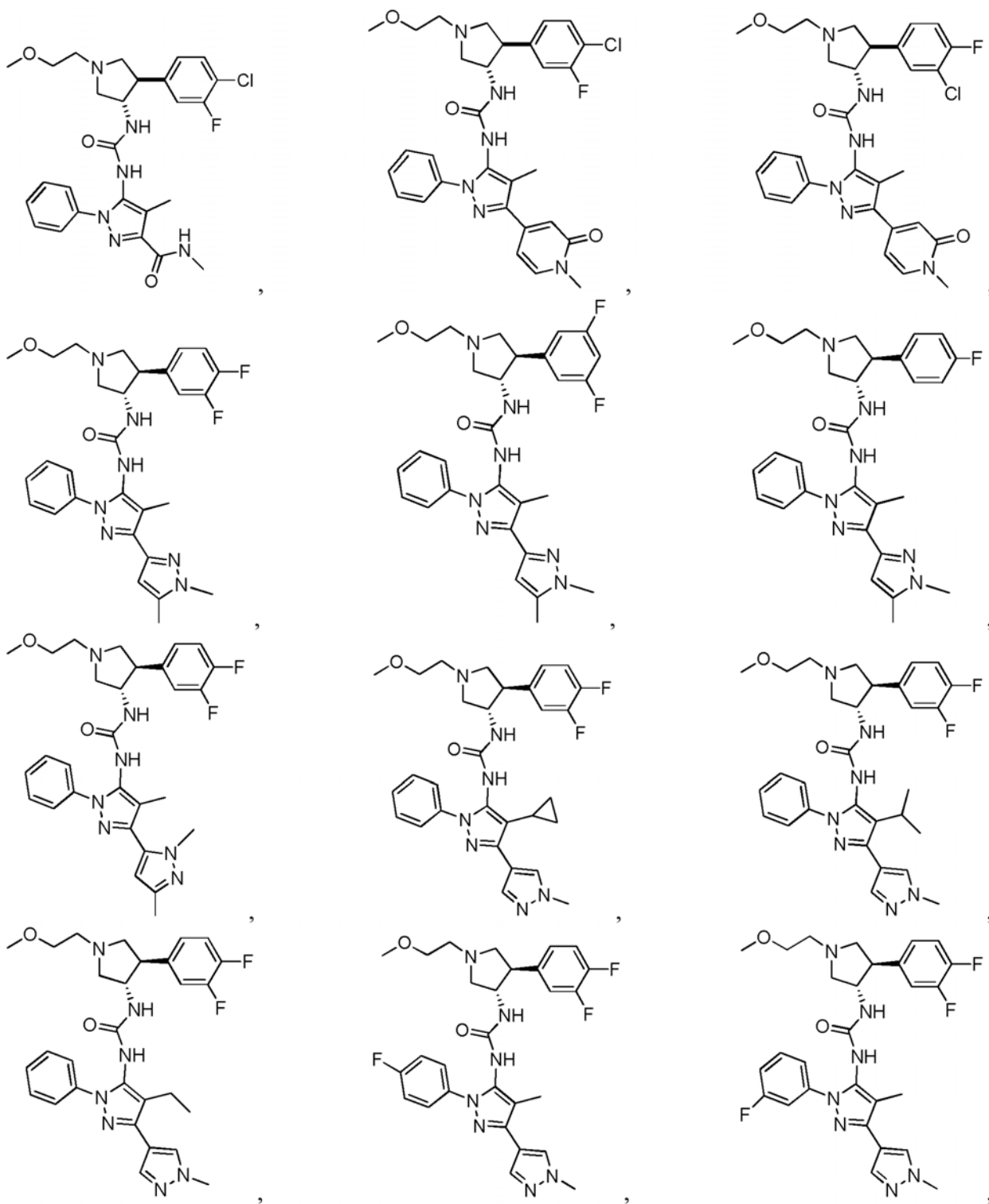


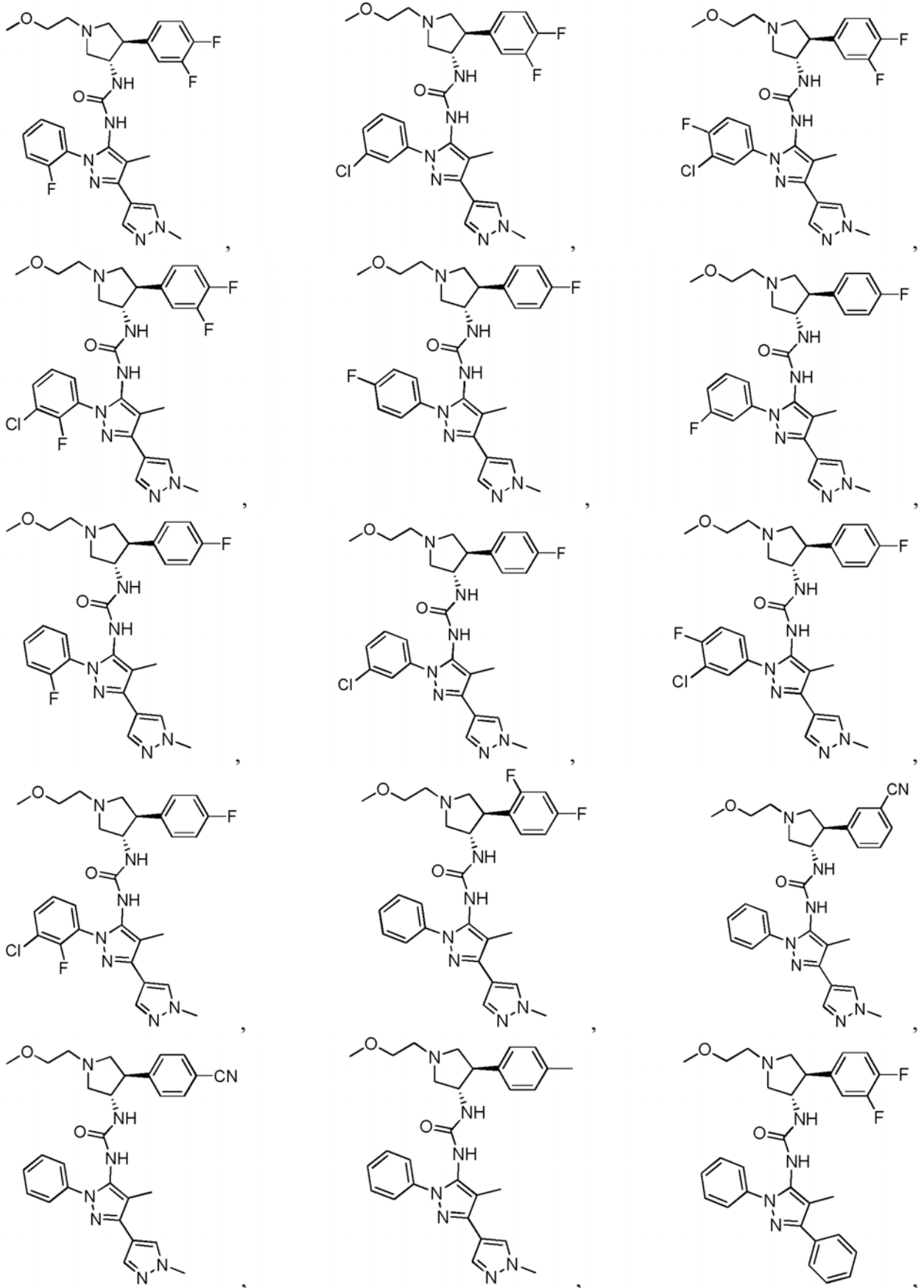


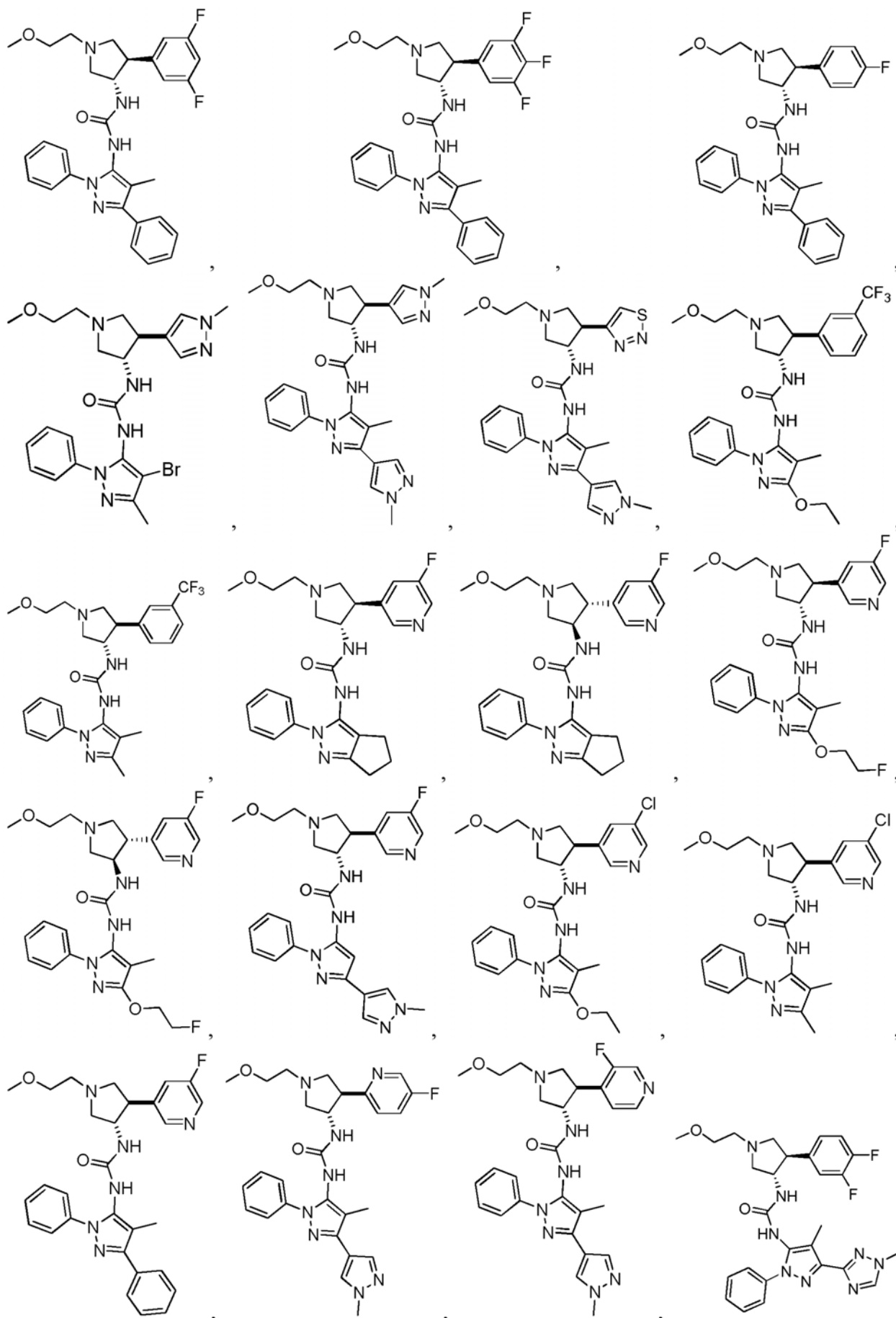


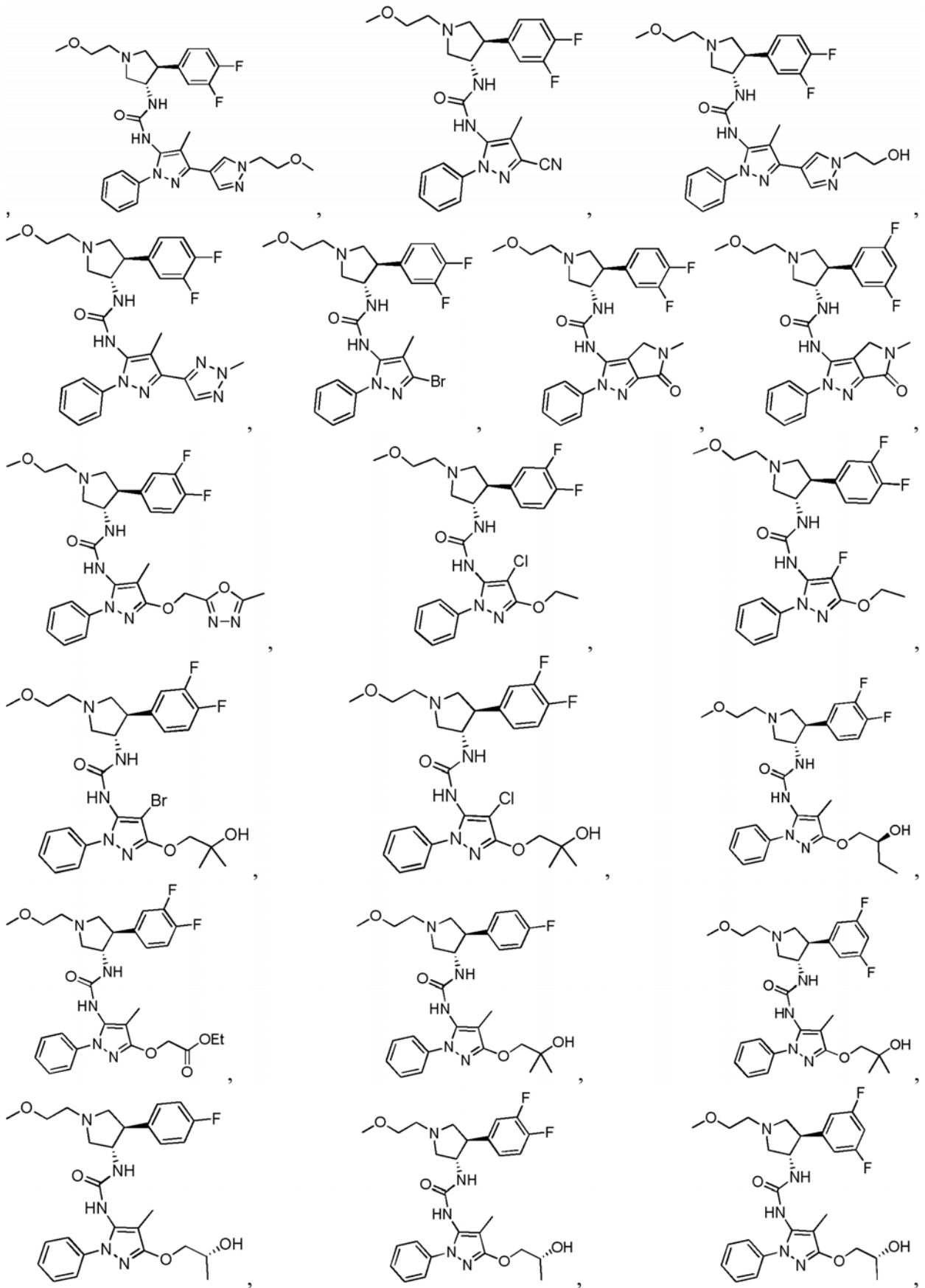


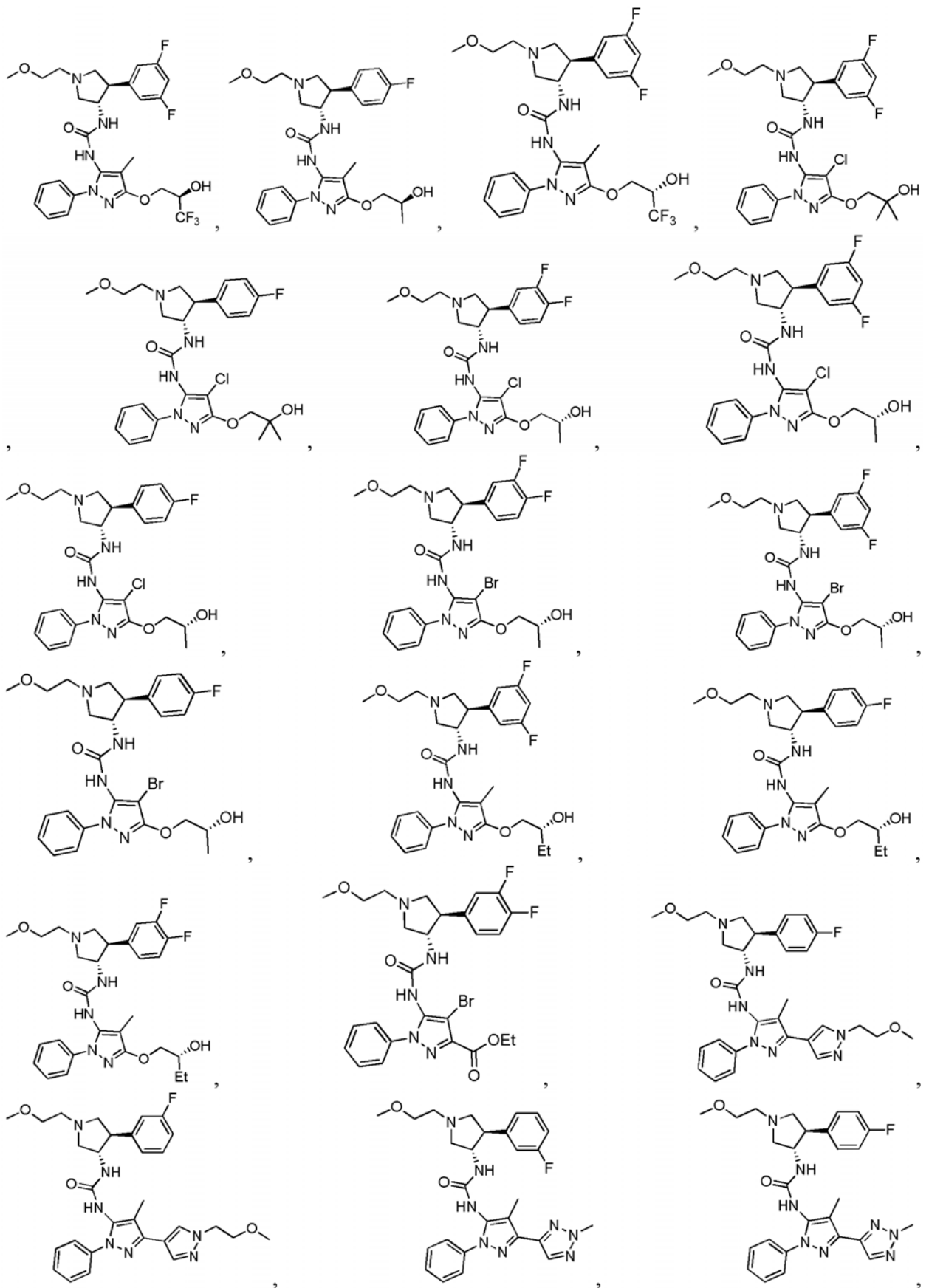


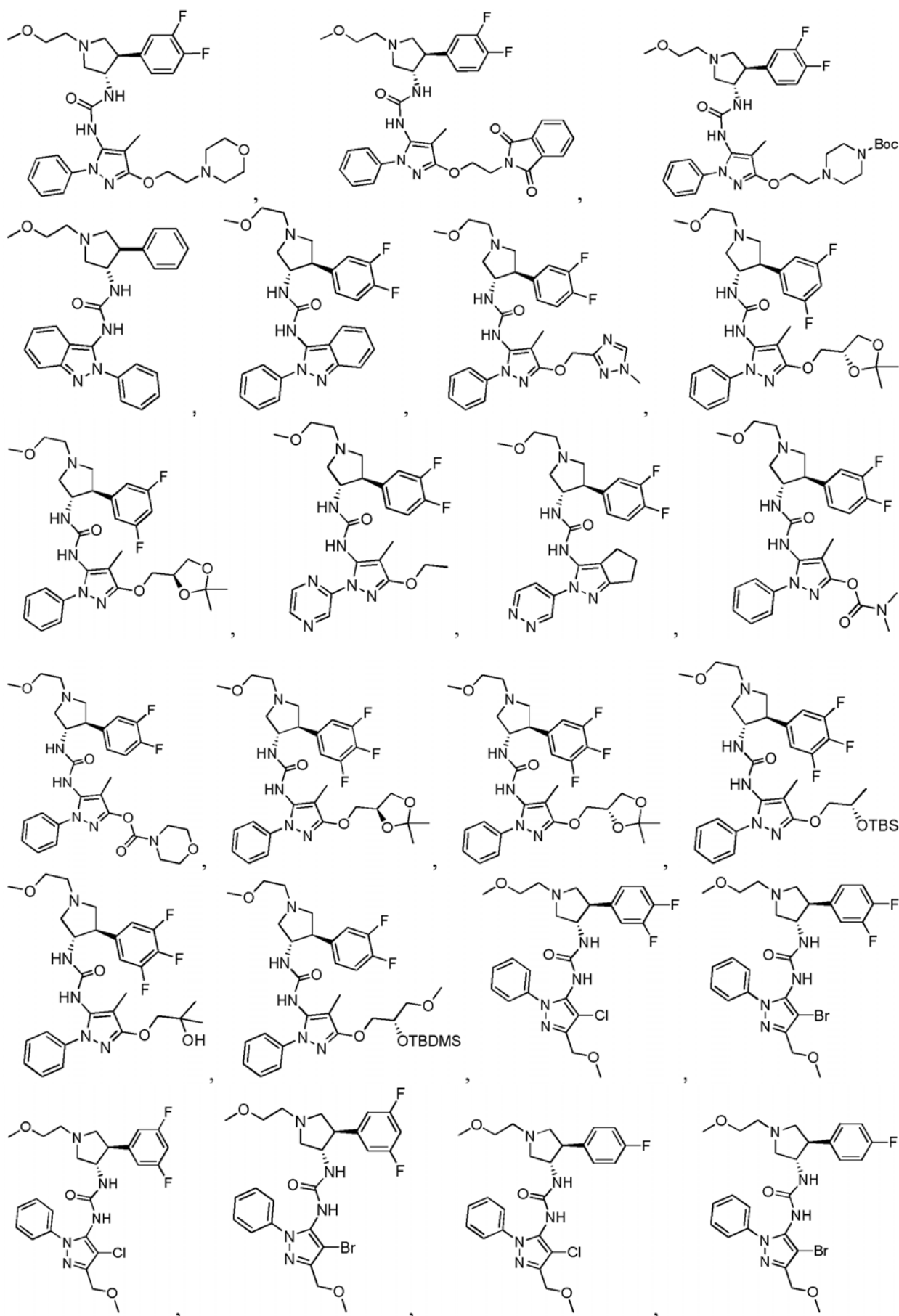


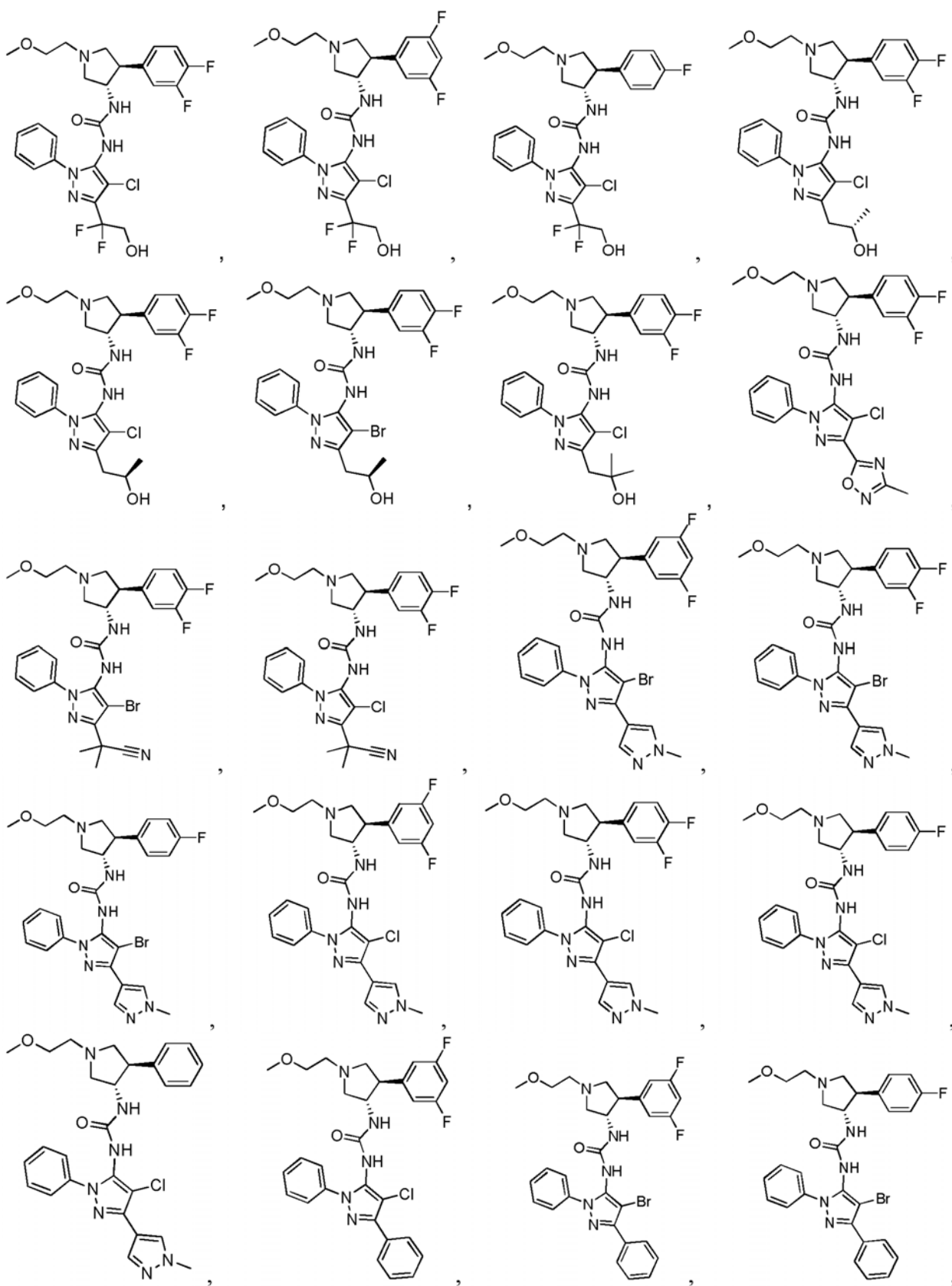


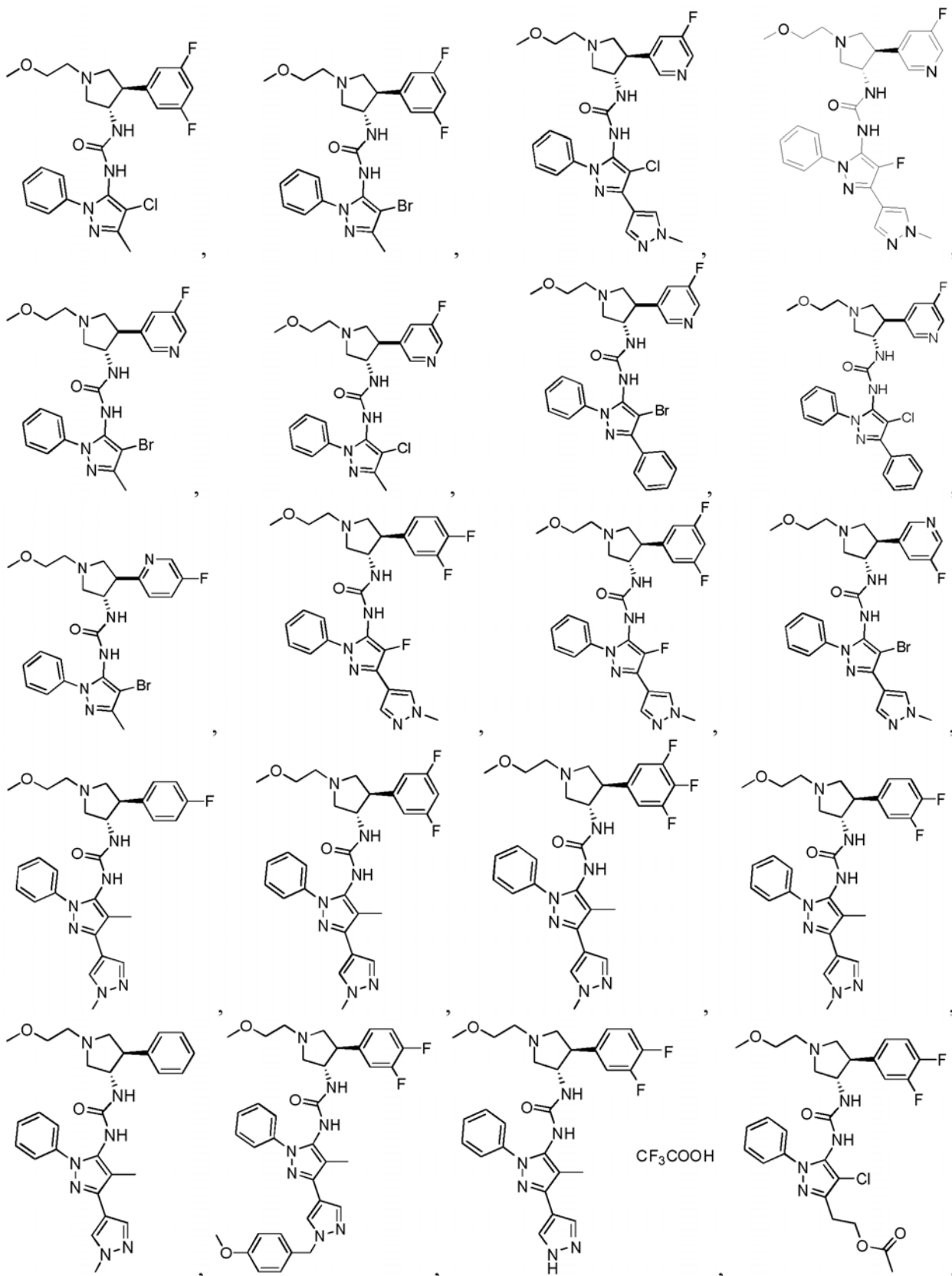


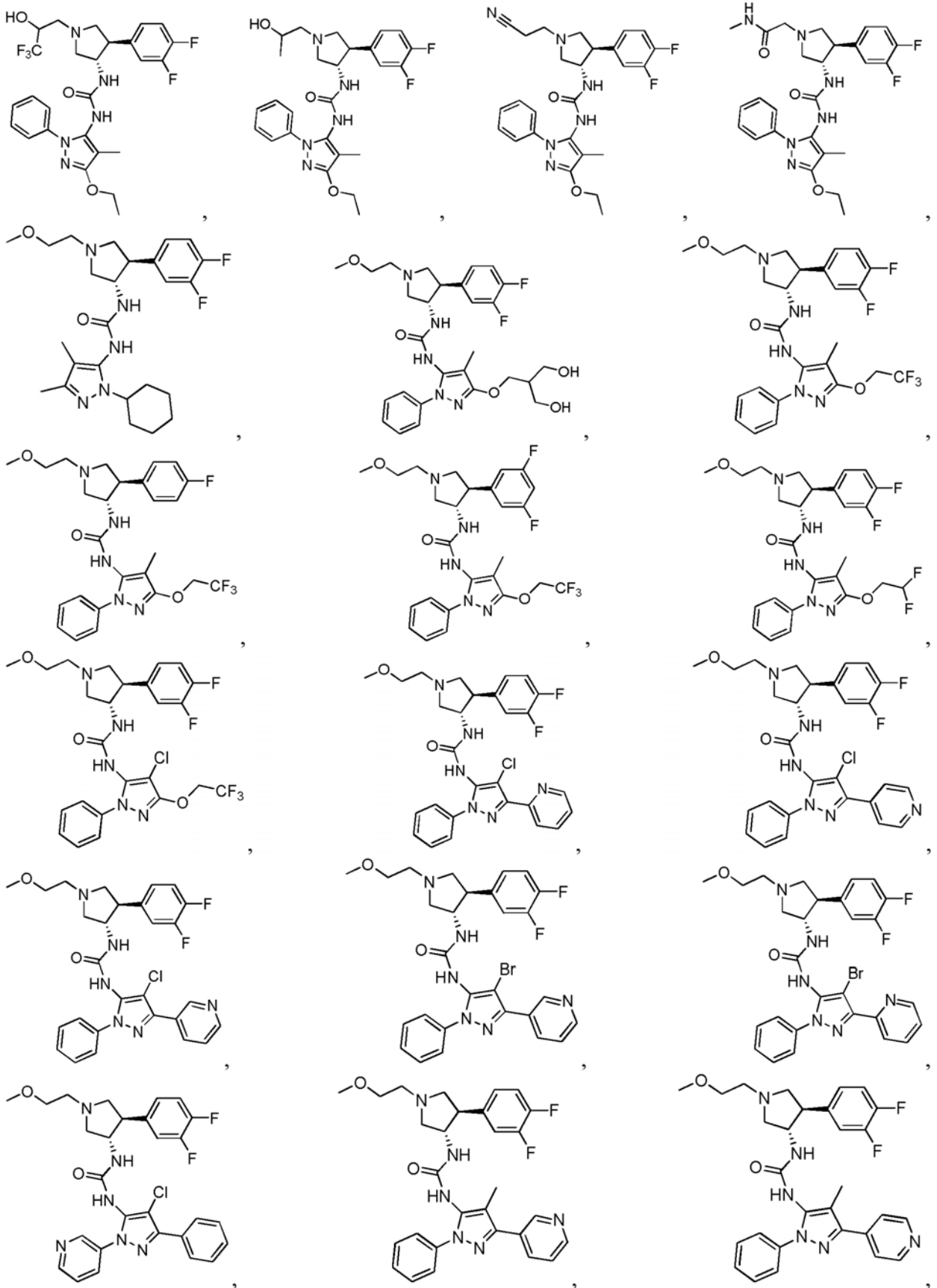


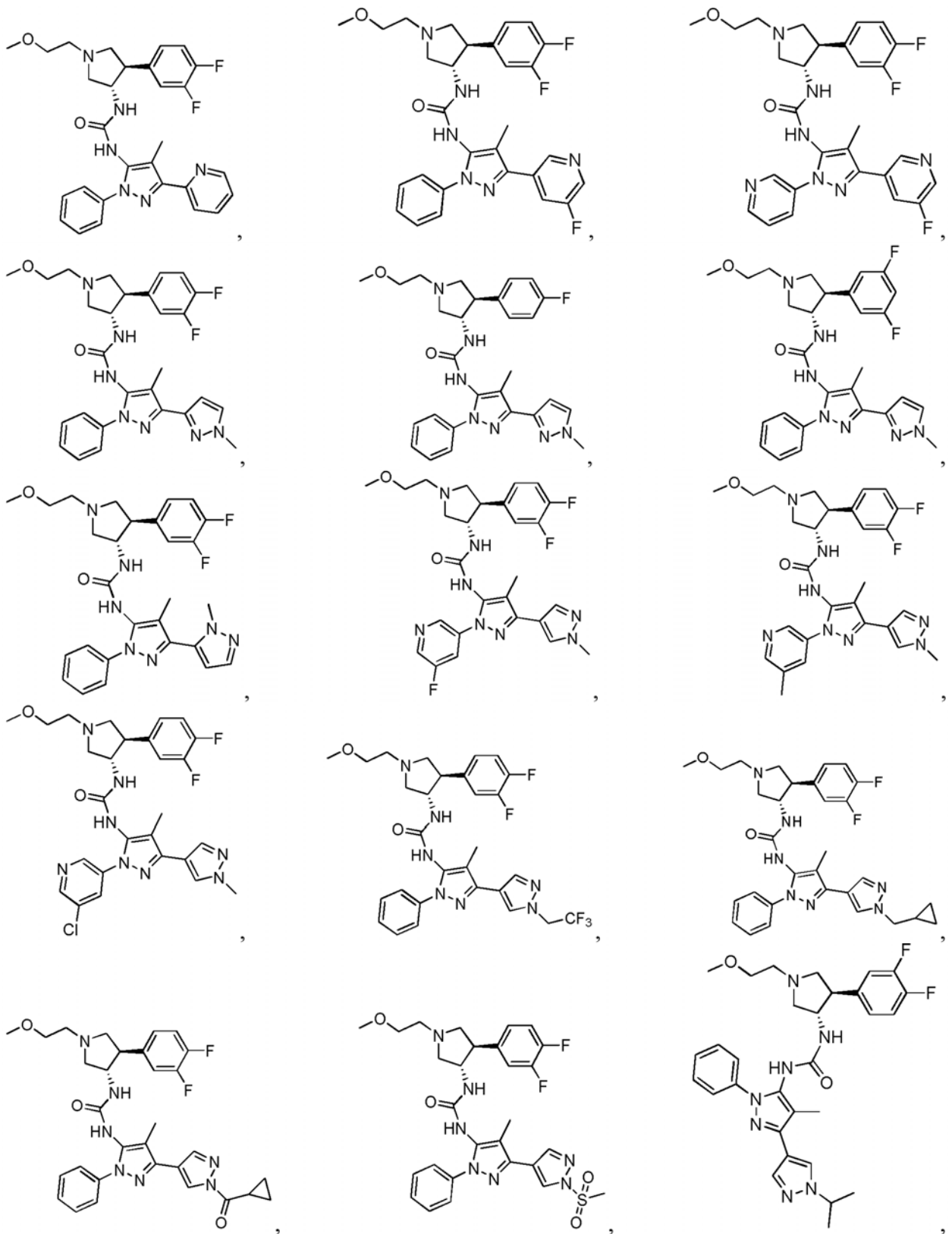


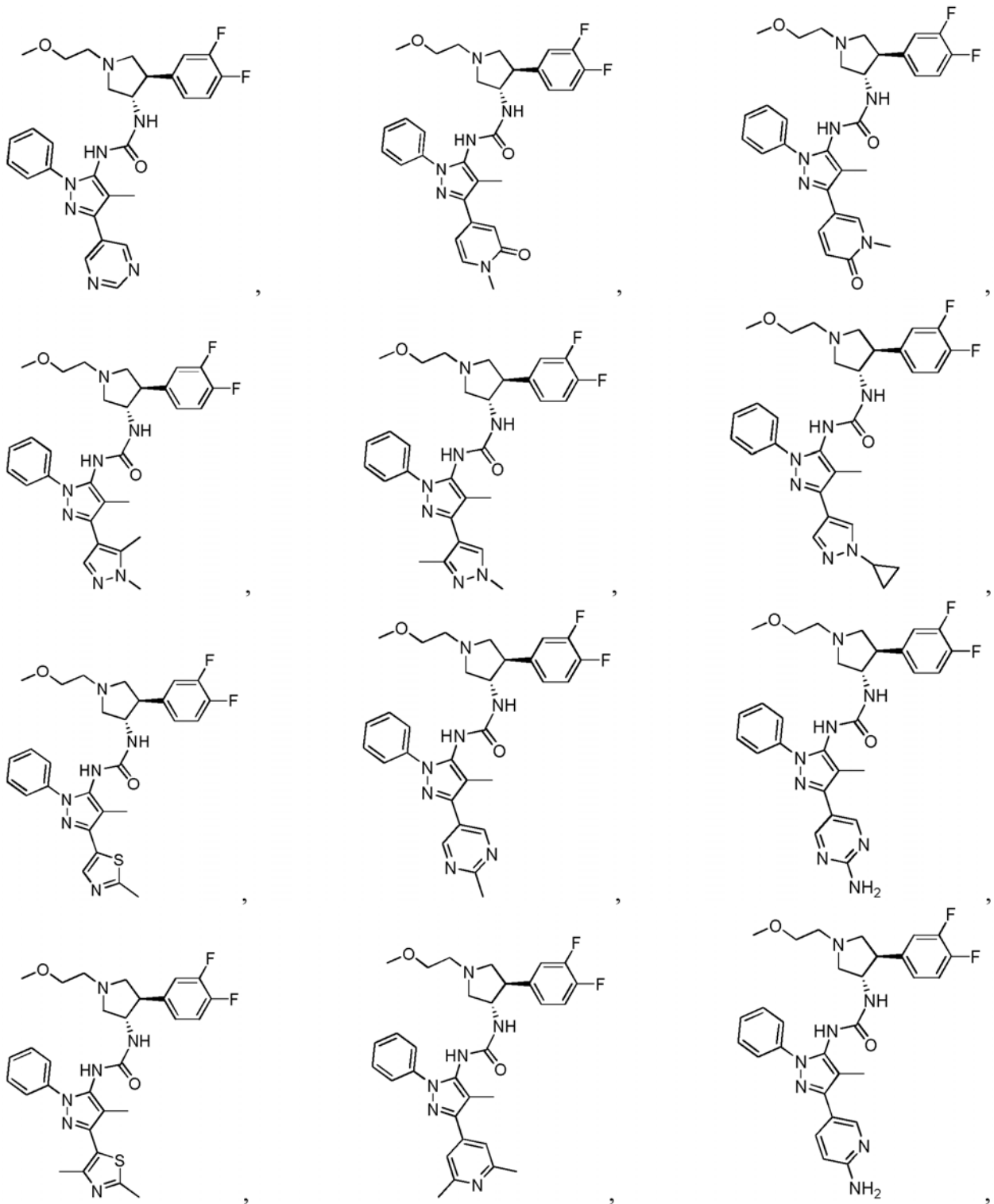


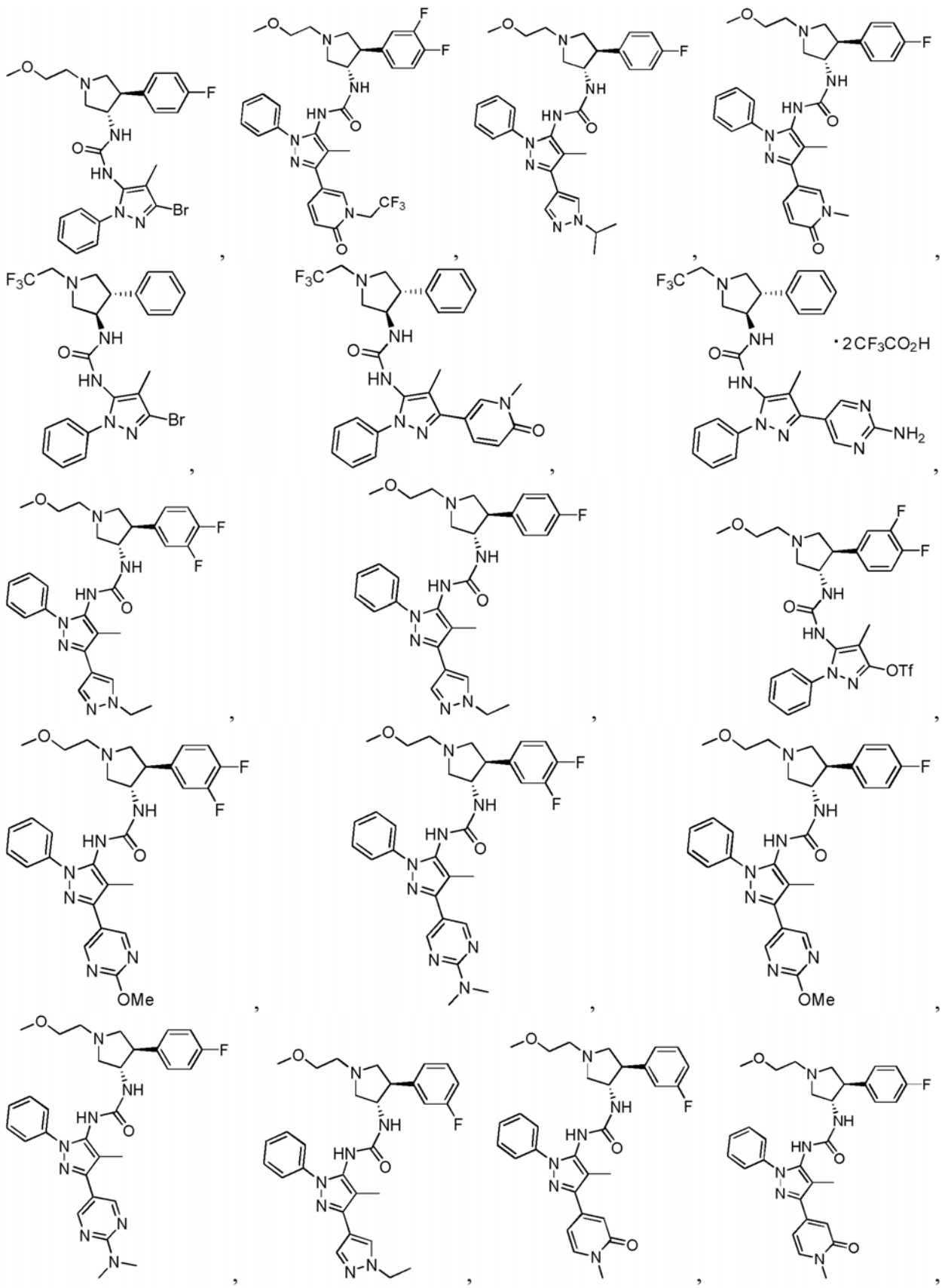


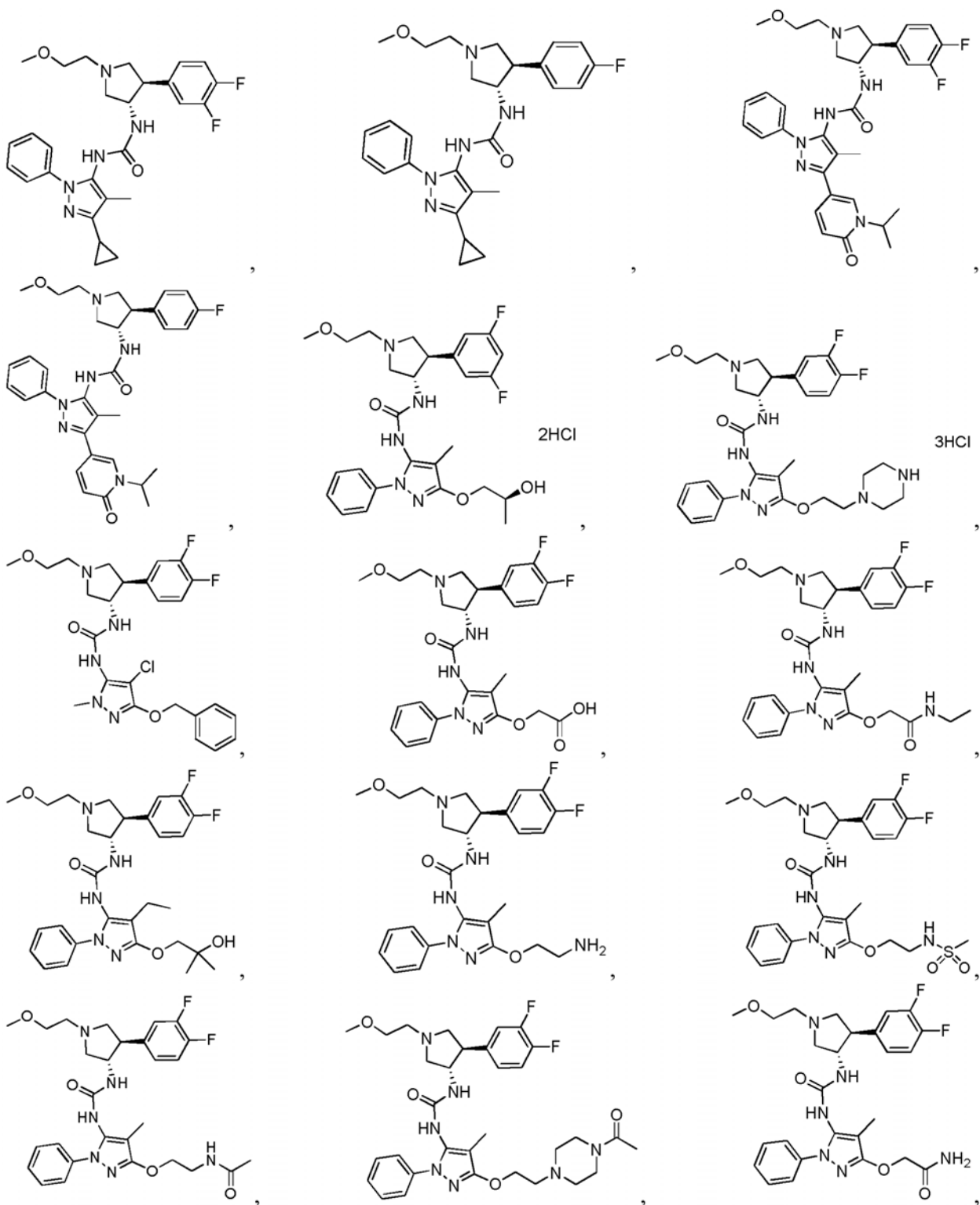


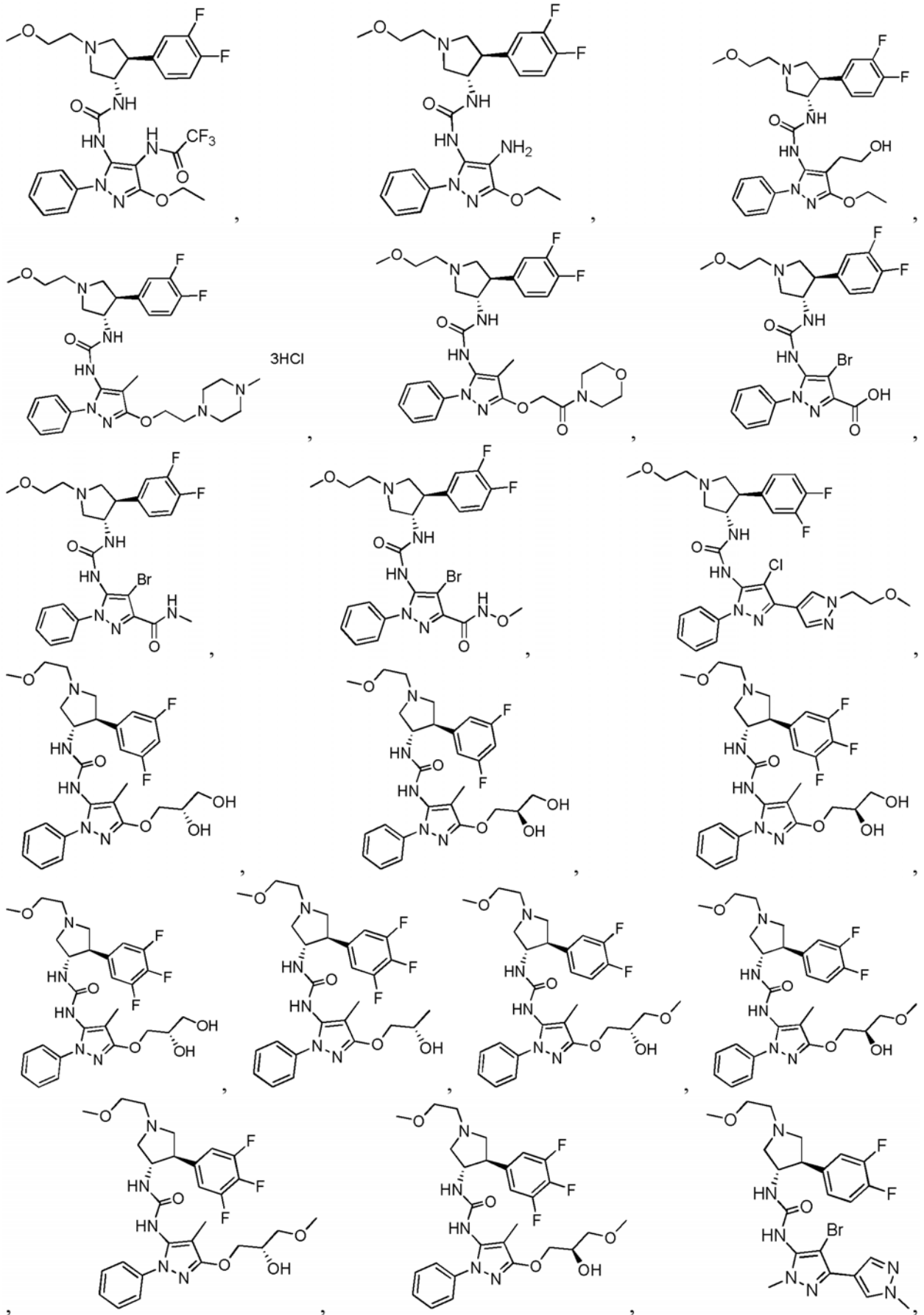


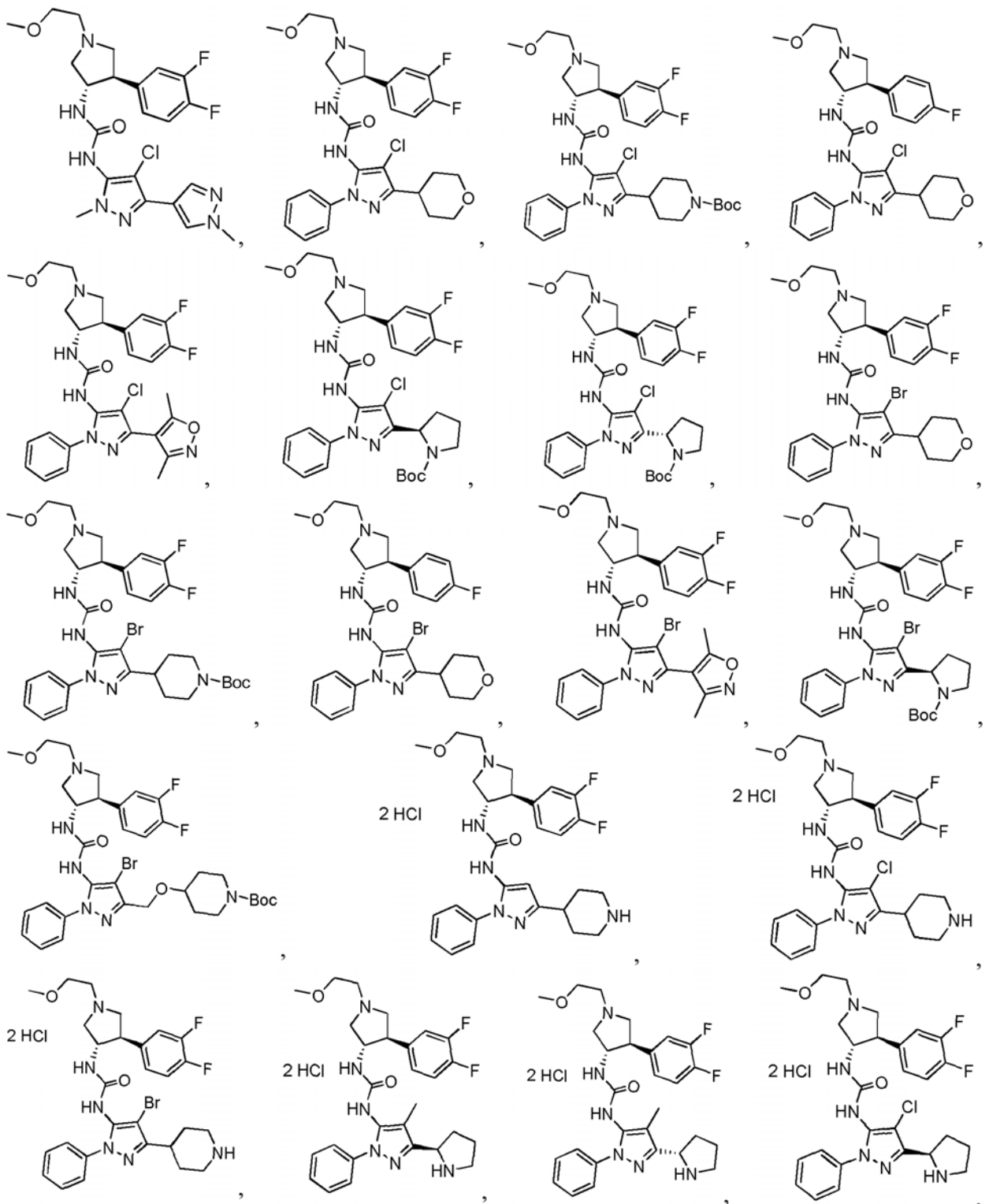


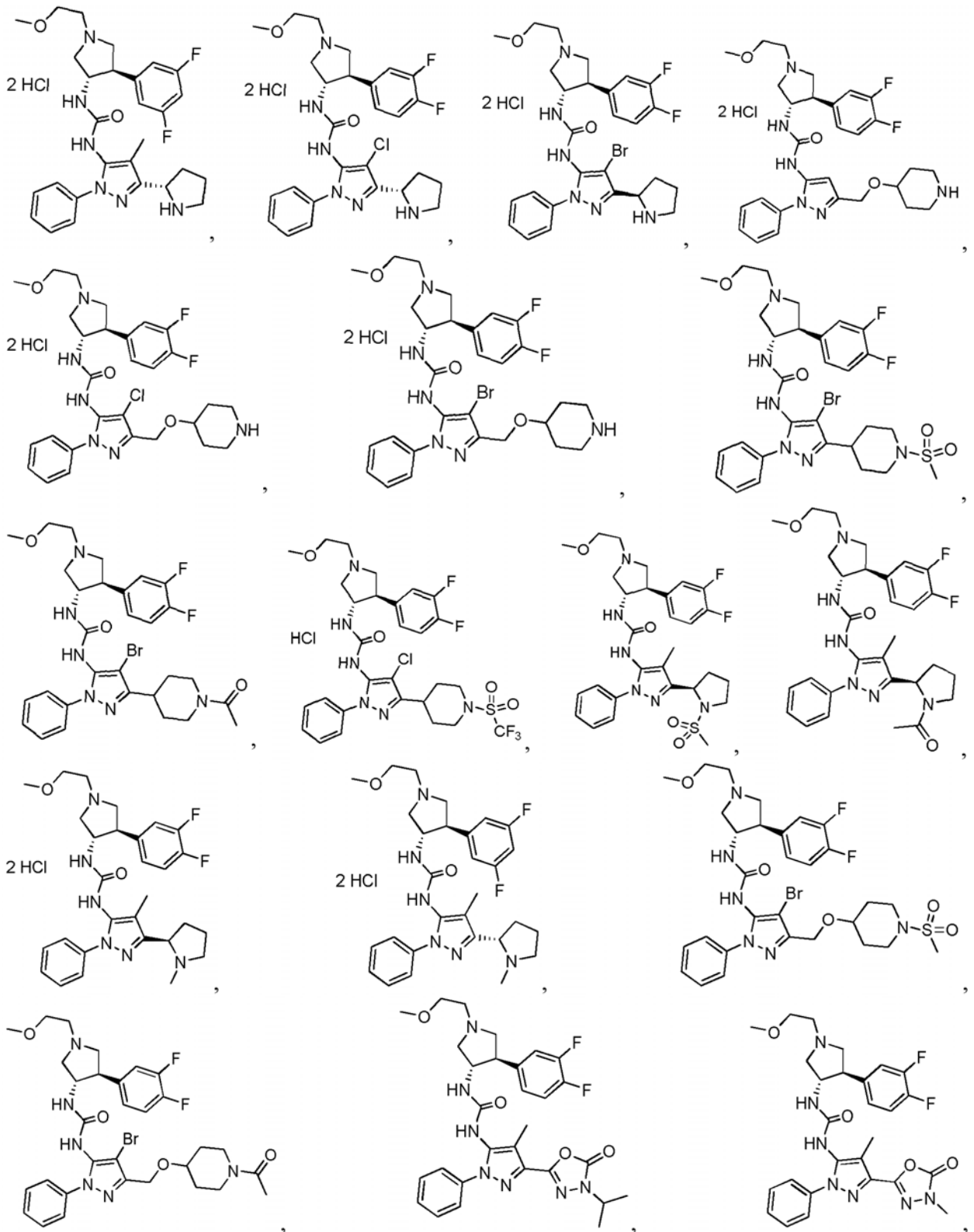


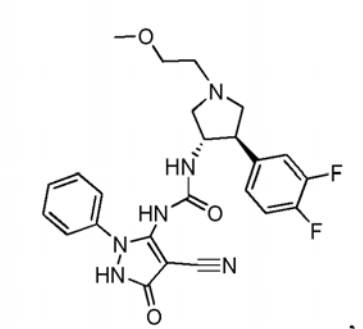
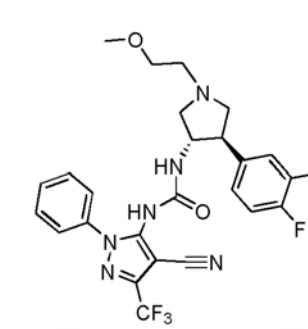
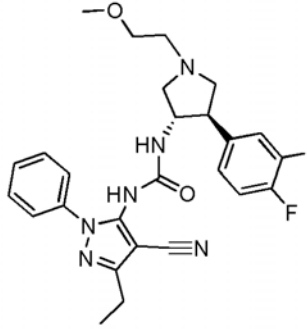
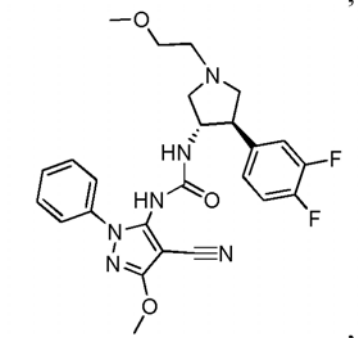
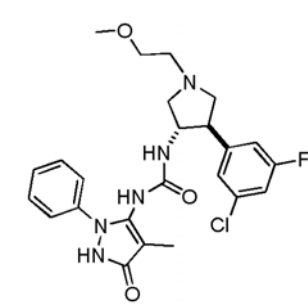
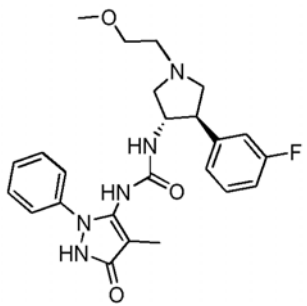
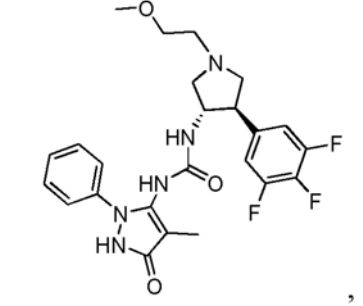
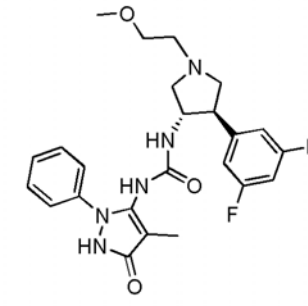
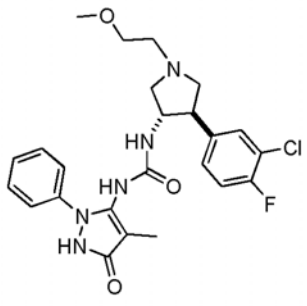
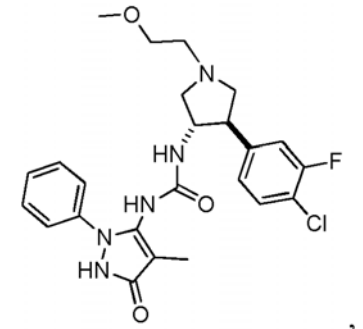
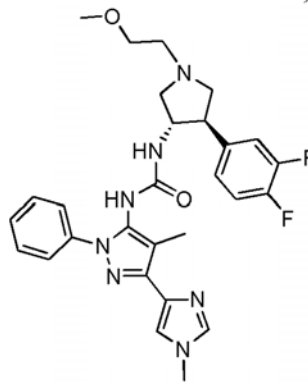
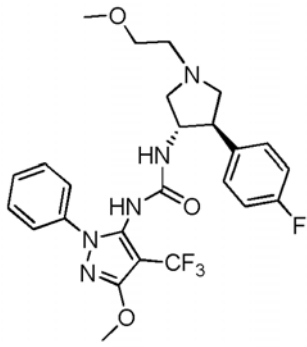
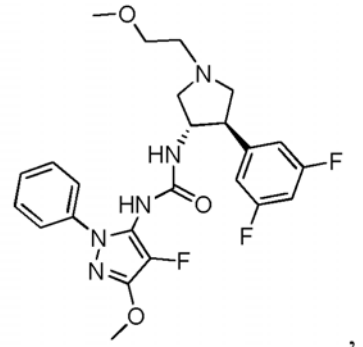
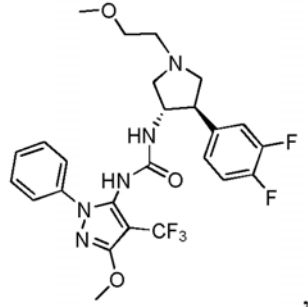
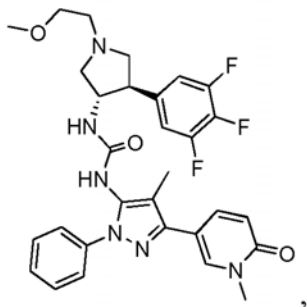


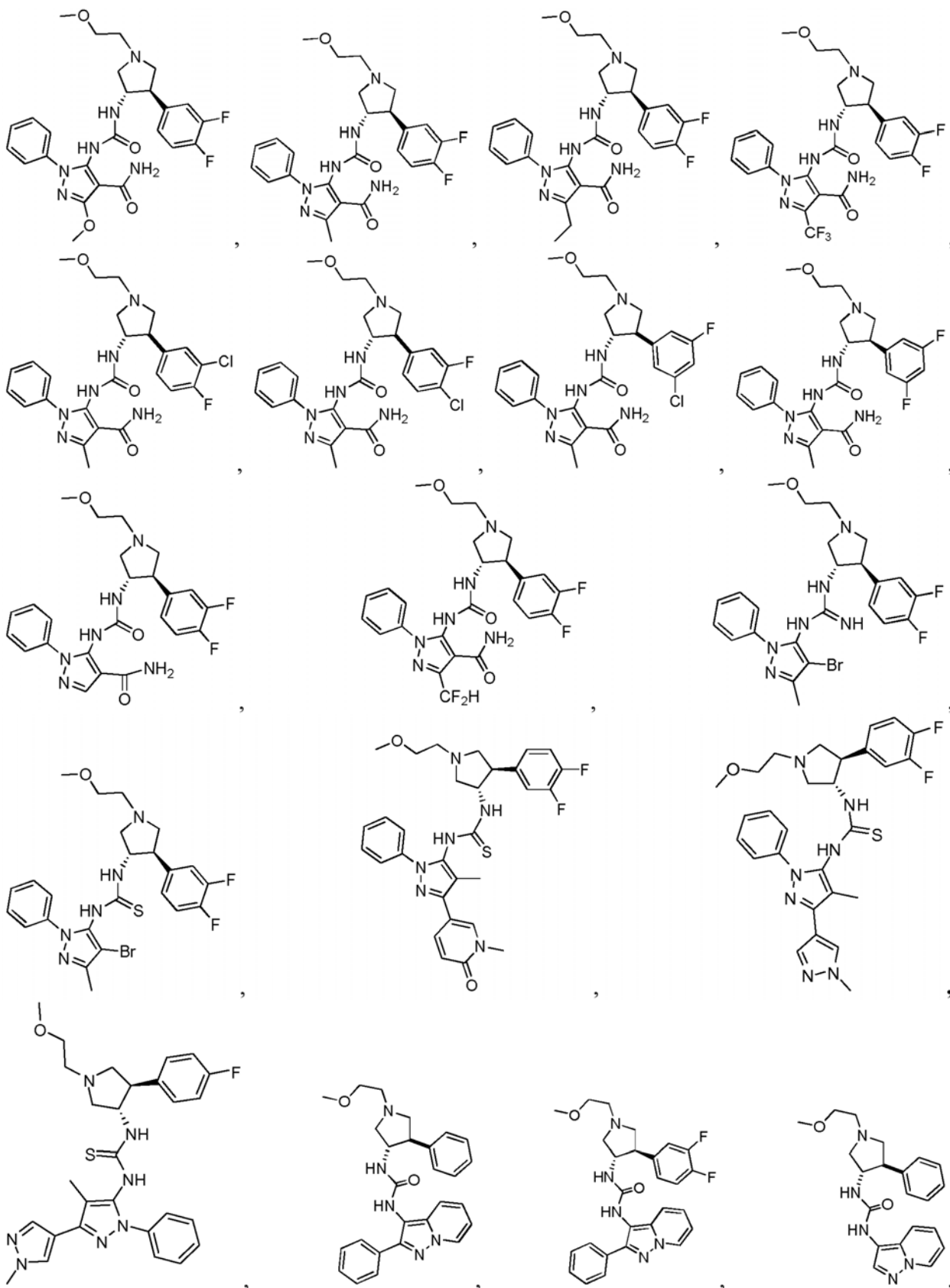


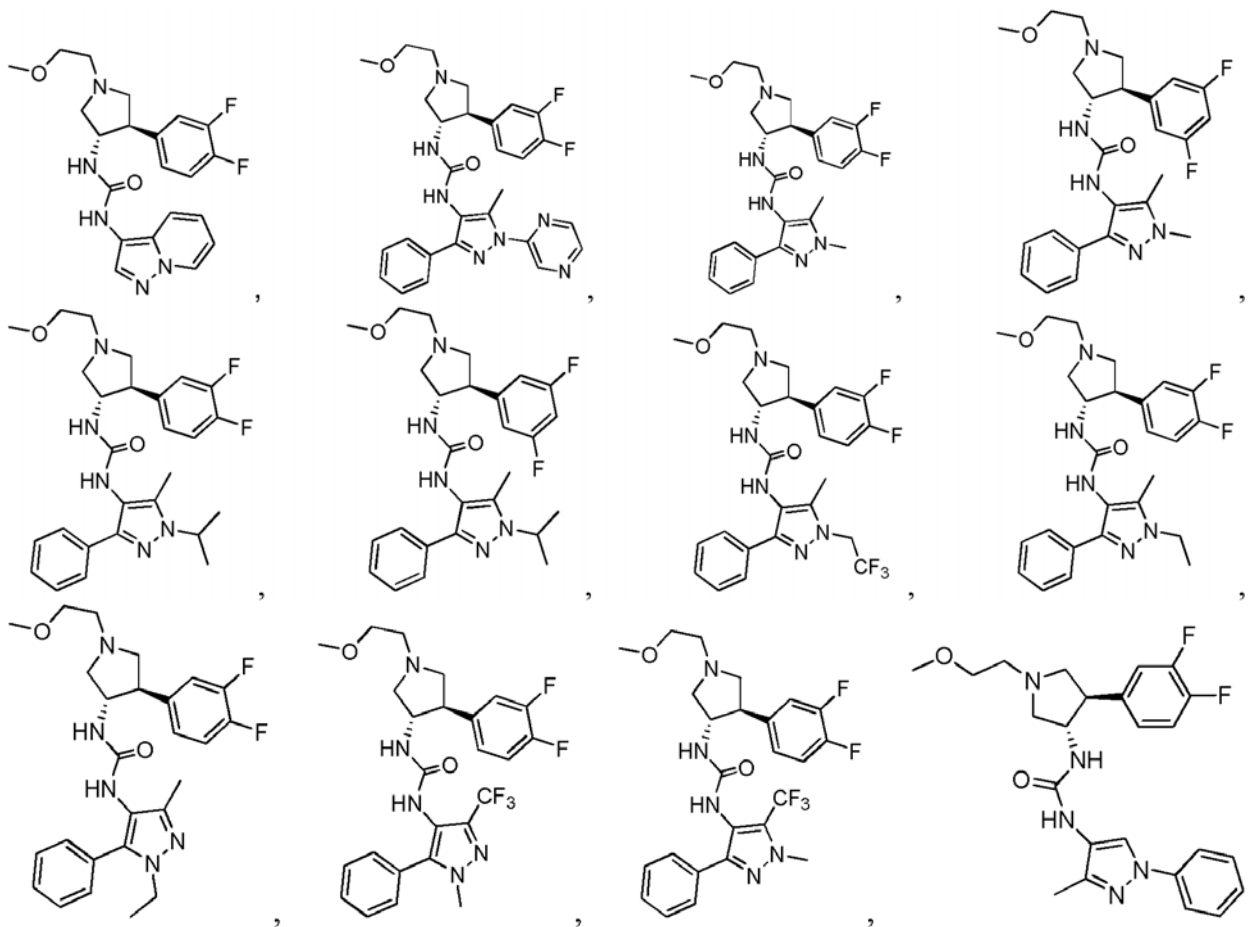




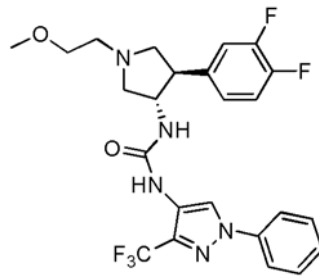




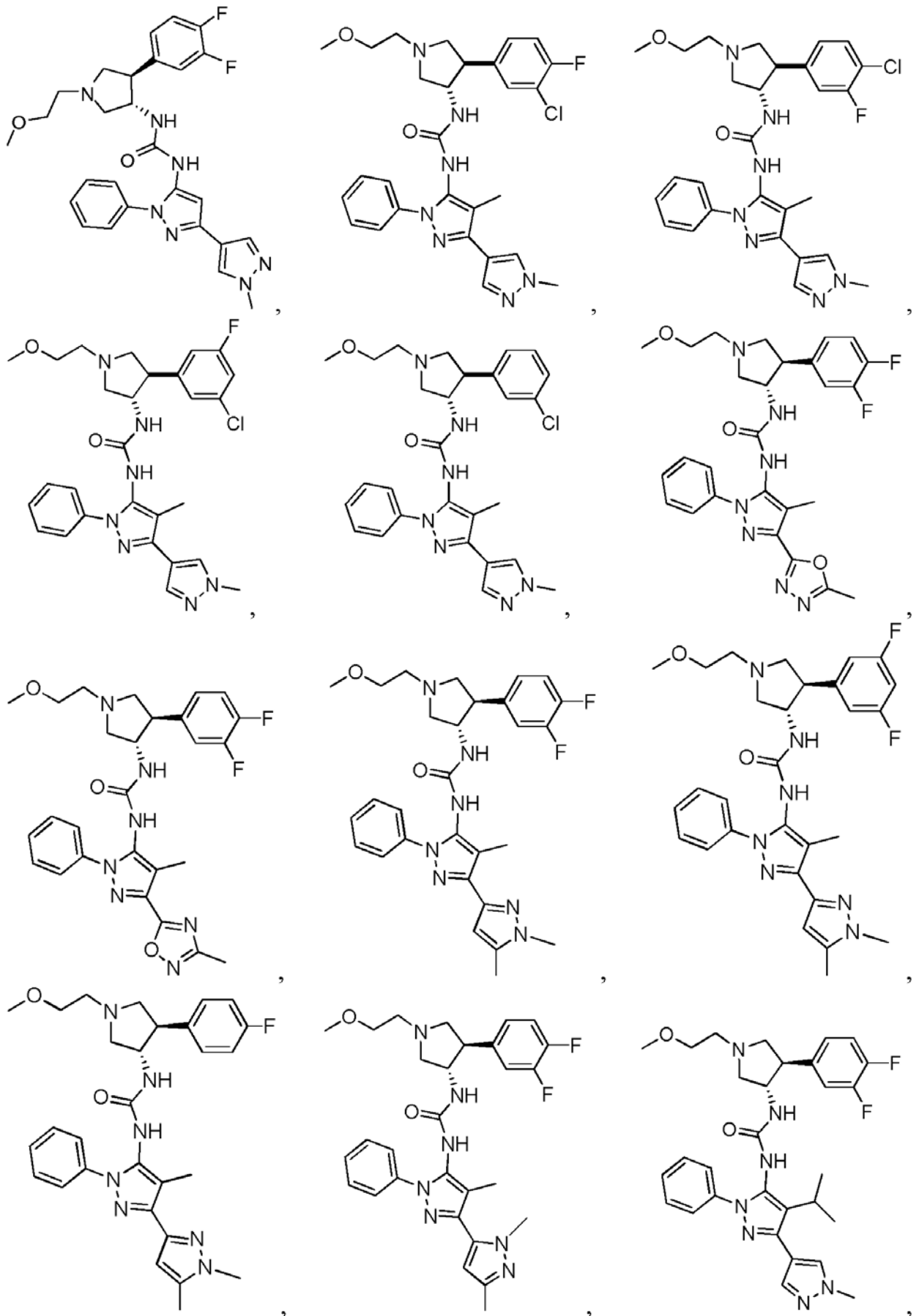


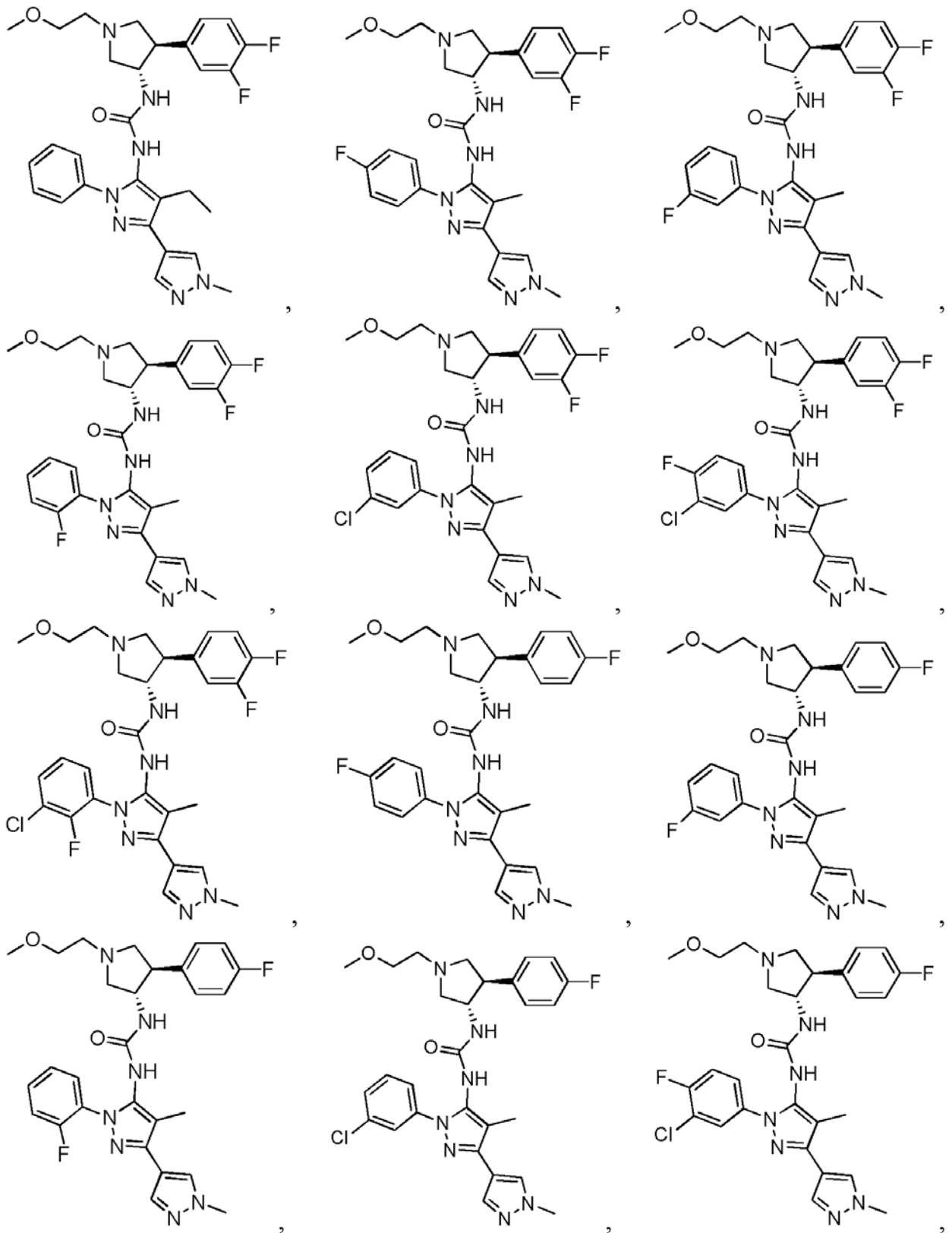


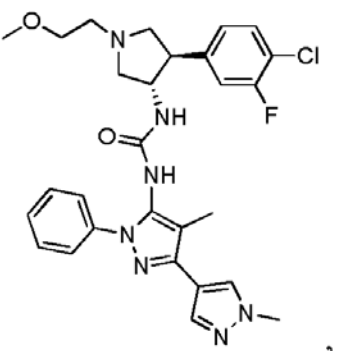
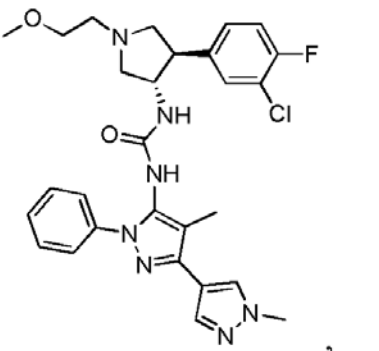
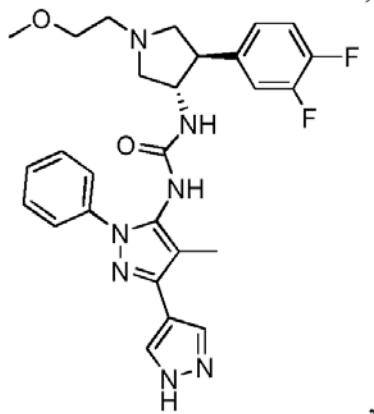
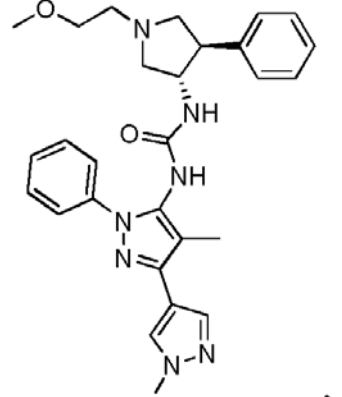
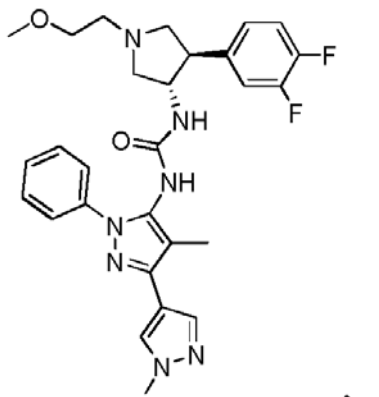
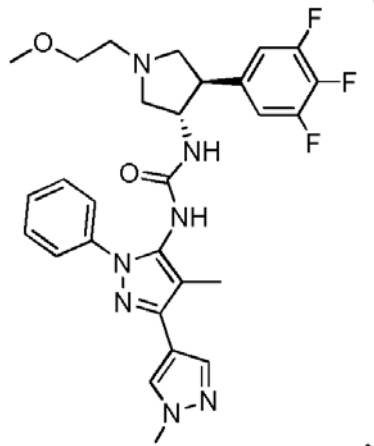
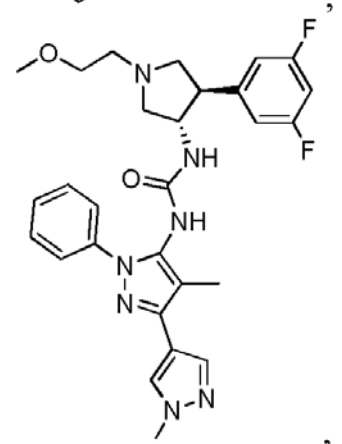
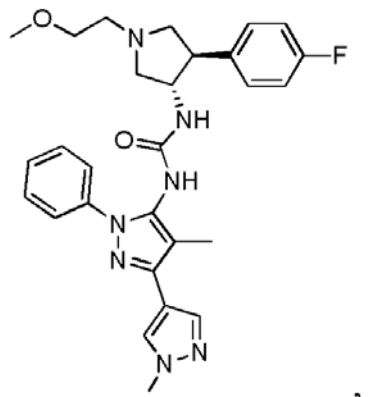
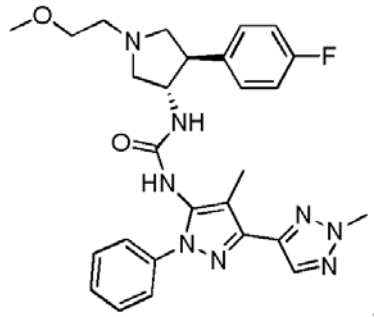
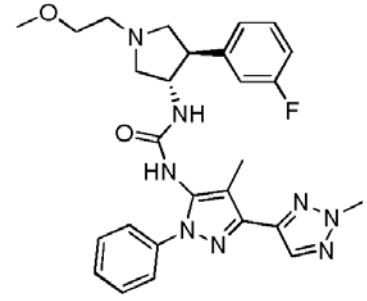
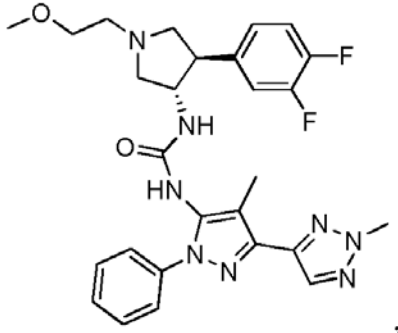
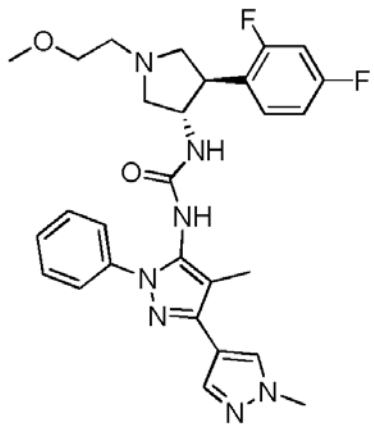
5 y

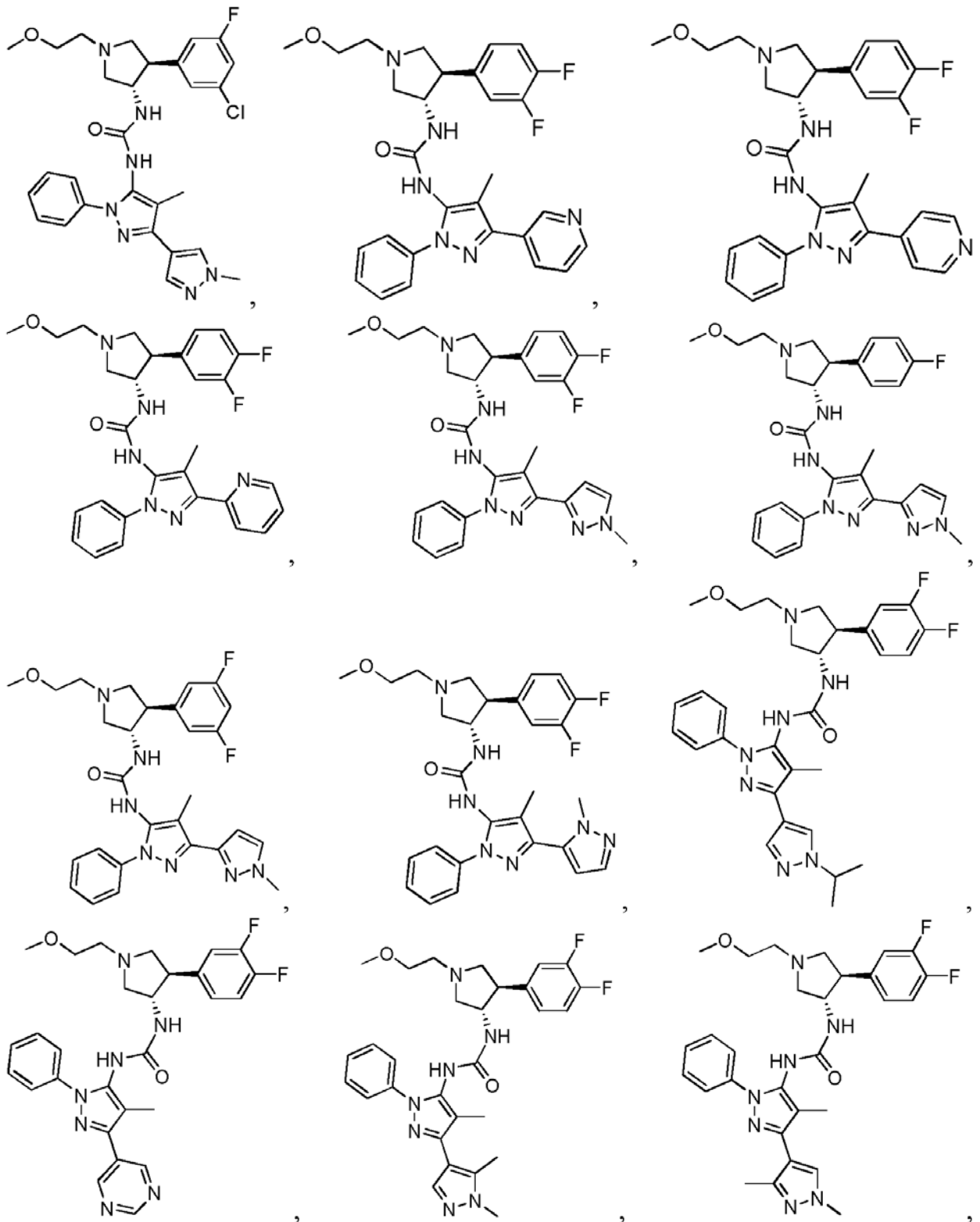


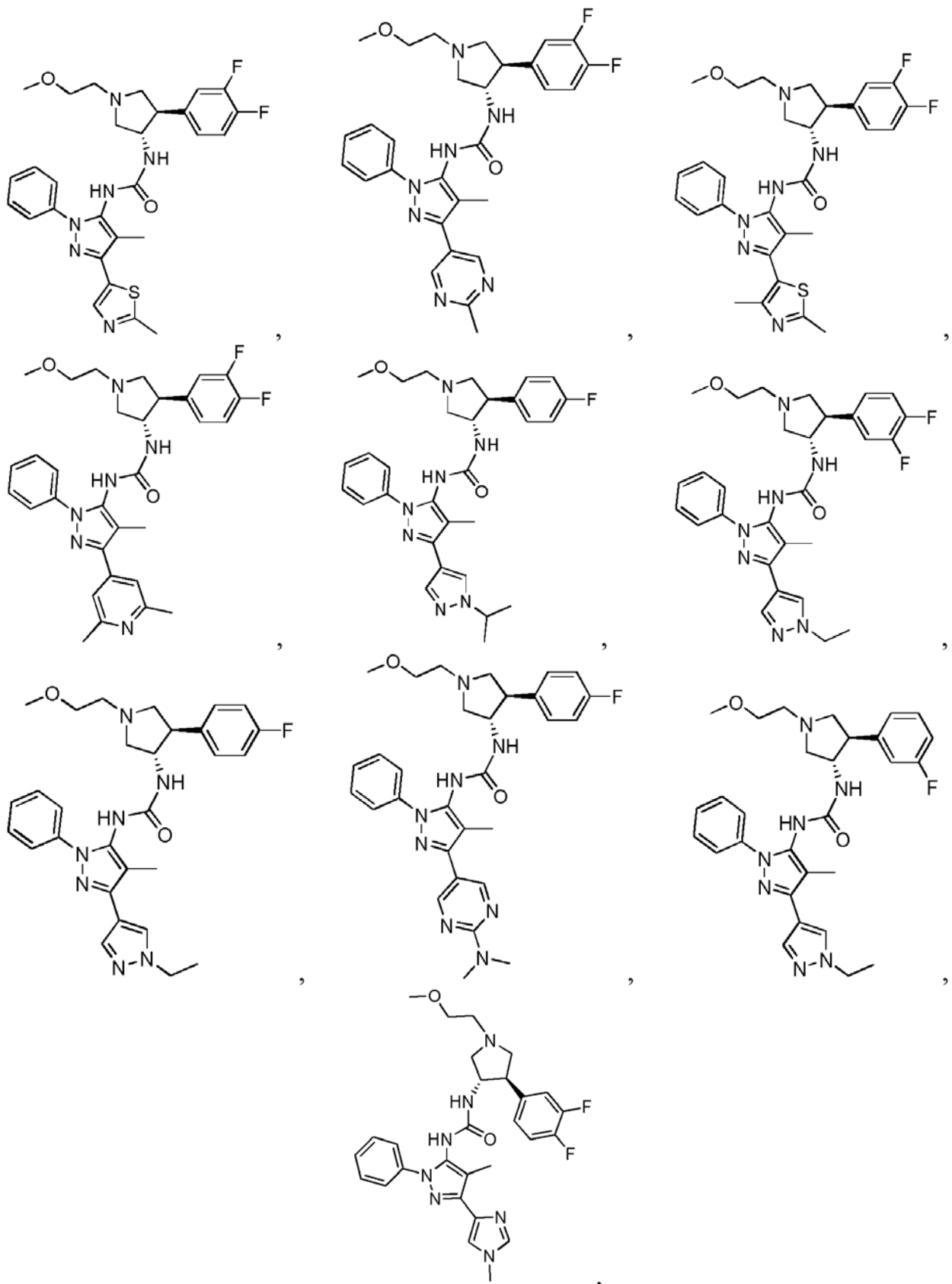
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R^4 es hetAr^4 .
- 10 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que hetAr^4 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de N, S y O y opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C1-6).
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, seleccionado de





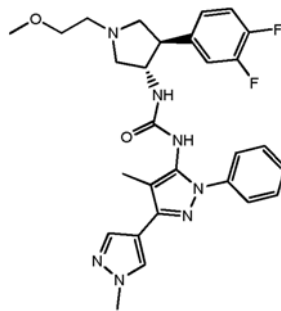






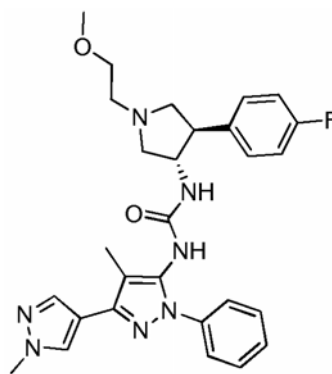
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

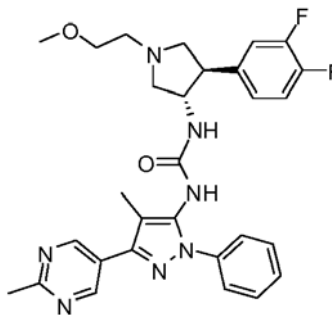
5 23. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

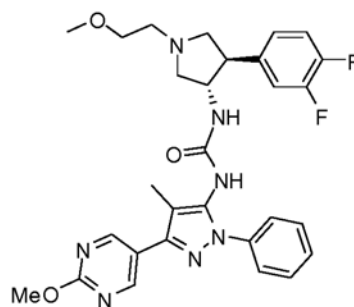
10

24. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

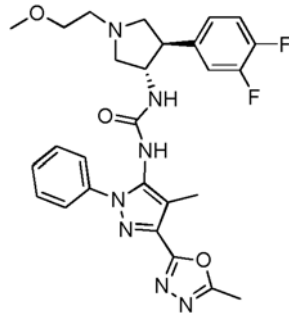
25. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



20

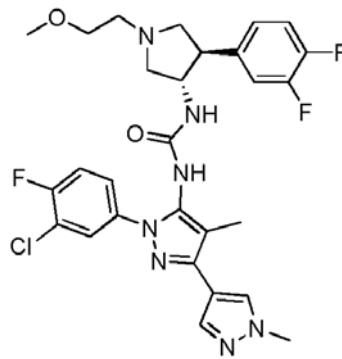
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



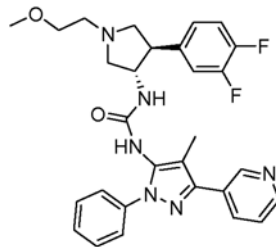
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 27. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



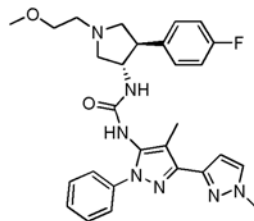
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 28. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



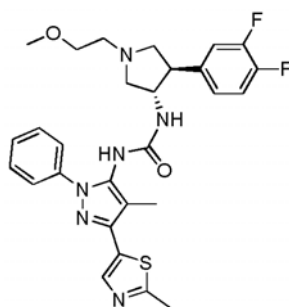
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



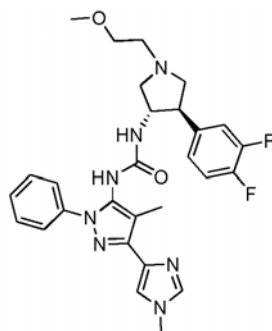
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



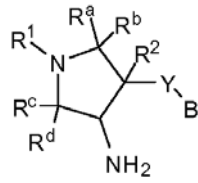
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 31. Un compuesto de la reivindicación 21, que es



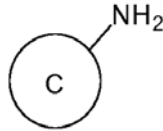
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 32. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 33. Un compuesto de Fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección de *Trypanosoma cruzi*.
- 20 34. El compuesto como se define en la reivindicación 33, para su uso en el tratamiento de dolor.
35. El compuesto para su uso como se define en la reivindicación 34, en el que el dolor es dolor crónico.
36. El compuesto para su uso como se define en la reivindicación 34, en el que el dolor es dolor agudo.
- 25 37. El compuesto para su uso como se define en la reivindicación 34, en el que el dolor es dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor asociado a cáncer, dolor asociado a cirugía o dolor asociado a fractura ósea.
38. El compuesto como se define en la reivindicación 33, para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 30 39. El compuesto para su uso como se define en la reivindicación 38, en el que el cáncer es neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal o cáncer de próstata.
40. Uso de un compuesto de Fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*.
- 35 41. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:
- 40 (a) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula II



II

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**

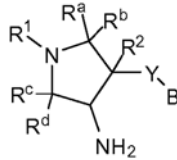


III

5

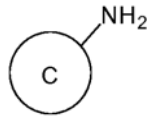
en presencia de carbonildiimidazol y una base; o

(b) para un compuesto de Fórmula I donde X es S, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula **II**



II

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**



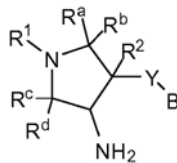
III

10

15

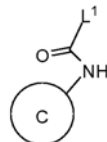
en presencia de di(1H-imidazol-2-il)metanotona y una base; o

(c) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula **II**



II

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **IV**



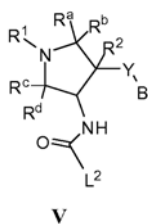
IV

20

25

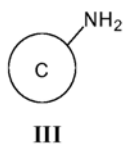
donde L¹ es un grupo saliente, en presencia de una base; o

(d) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula **V**



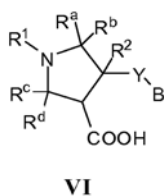
donde L² es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**

5



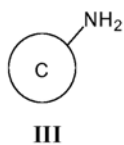
en presencia de una base; o
(e) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, activar un compuesto correspondiente que tiene fórmula **VI**

10



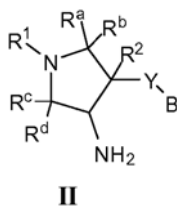
con difenilfosforil azida seguido del acoplamiento del intermedio activado con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **III**

15



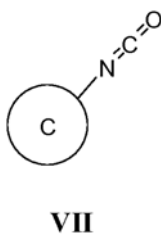
en presencia de una base; o
(f) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, acoplar un compuesto correspondiente que tiene fórmula **II**

20



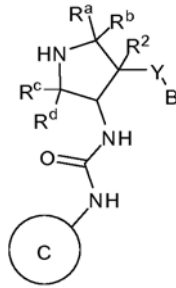
con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VII**

25



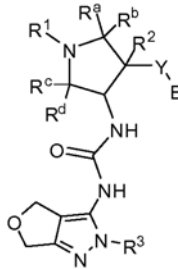
en presencia de una base; o
(g) para un compuesto de Fórmula I donde R¹ es (trifluorometoxi)alquilo(1-6C), (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C), monofluoroalquilo(1-6C), difluoroalquilo(1-6C), trifluoroalquilo(1-6C), tetrafluoroalquilo(2-6C) o pentafluoroalquilo(2-6C), reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **VIII**

30



VIII

- 5 con un compuesto correspondiente que tiene (trifluorometoxi)alquilo(1-6C)-L³, (sulfanil 1-3C)alquilo(1-6C)-L³, monofluoroalquilo(1-6C)-L³, difluoroalquilo(1-6C)-L³, trifluoroalquilo(1-6C)-L³, tetrafluoroalquilo(2-6C)-L³ o pentafluoroalquilo(2-6C)-L³, donde L³ es un átomo saliente o un grupo saliente en presencia de una base; o (h) para un compuesto de Fórmula I donde X es O, R⁴ es CH₃OCH₂- y R⁵ es OHCH₂-, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula general IX



IX

- 10 con un ácido inorgánico; y

opcionalmente retirar los grupos protectores y opcionalmente preparar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.