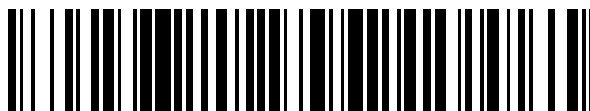


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 843**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2014 PCT/IB2014/061717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2014 E 14731799 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3004110**

54 Título: **Derivados de pirazolopirrolidina y su uso en el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

27.05.2013 EP 13169364

23.07.2013 EP 13177673

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

30.01.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BLANK, JUTTA;
BORDAS, VINCENT;
COTESTA, SIMONA;
GUAGNANO, VITO;
RUEEGER, HEINRICH y
VAUPEL, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 651 843 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopirrolidina y su uso en el tratamiento de enfermedades

Campo de la invención

- 5 La invención proporciona derivados de pirazolopirrolidina y estos compuestos para su uso como inhibidores de BET, para el tratamiento de condiciones o enfermedades tales como el cáncer.

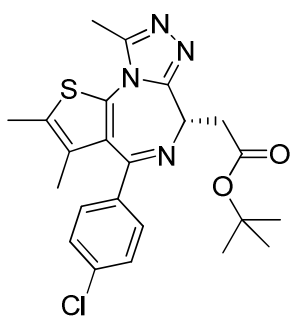
Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas BET son proteínas codificadas por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. Cada una de estas proteínas sostiene dos dominios de bromo N- terminales. Los dominios de bromo forman parte de un segmento de ~ 110 aminoácidos conservado encontrado en por lo menos 42 diversas proteínas que interactúan específicamente con lisinas acetiladas que se producen, por ejemplo, en las colas de las histonas (Filippakopoulos y Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692- 2704). Las histonas son parte constitutiva de la cromatina y sus modificaciones covalentes que incluyen la acetilación de la lisina regulan la transcripción de genes. Se cree por lo tanto que los dominios de bromo regulan la transcripción mediante la asociación (o acumulación) de las proteínas con (sobre) los genes que están marcados con patrones específicos de acetilación de la lisina.

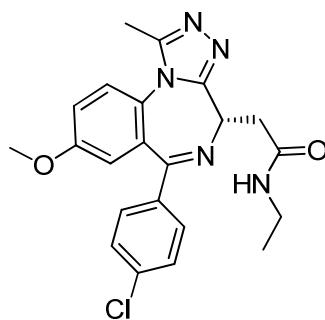
- 15 Varios informes publicados han relacionado la familia de proteínas BET a enfermedades como el cáncer, enfermedades metabólicas e inflamación. Las fusiones oncogénicas de BRD4 o BRD3 y los genes de la proteína nuclear de testículo (NUT) causadas por translocaciones cromosómicas son subyacentes a un cáncer agresivo llamado carcinoma de la línea media NUT (French et al, J Clin Oncol, 22 (2004), 4135- 9; French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492- 6). Los dominios de bromo BRD3/4 se conservan en estas proteínas de fusión, y su inhibición ya sea por caída o con el inhibidor selectivo del dominio de bromo BET JQ1 conduce a la muerte y/o la diferenciación de estas células cancerosas tanto in vitro como en modelos de tumores animales (Filippakopoulos, Nature, 468 (2010), 1067- 1073). Se ha demostrado que JQ1 y varios otros inhibidores selectivos de BET se unen a dominios de bromo BET y de ese modo evitan la unión de acetil- lisina, lo cual impide a las proteínas BET interactuar con la cromatina y por lo tanto regular la transcripción. BRD4 también se identificó a partir de un tamiz de ARN de interferencia como un objetivo en la leucemia mieloide aguda (LMA) (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524- 8). Este hallazgo fue validado in vitro e in vivo utilizando el inhibidor de BET JQ1 y otro inhibidor selectivo de BET llamado I- BET151 que está químicamente no relacionado con JQ1 (Dawson, Nature, 478 (2011), 529- 33). Estos y otros estudios demostraron que los inhibidores de BET tienen amplia actividad anticancerígena en leucemias agudas, mieloma múltiple y otras neoplasias malignas hematológicas. En varios modelos de cáncer se ha observado una regulación negativa aguda del factor de transcripción oncogénica Myc ante inhibición de BET (Delmore y otros, Cell, 146 (2011), 904- 17; Mertz Proc Natl Acad Sci EE.UU., 108 (2011), 16669- 74). Estudios más recientes sugieren que el potencial terapéutico de los inhibidores de BET se extiende a otras indicaciones de cáncer, por ejemplo cáncer de pulmón y cerebro.

- 35 Otro inhibidor de BET llamado I- BET762 que está estrechamente relacionado con JQ1 en estructura química y la manera en que se une a dominios de bromo BET, fue reportado en modular la expresión de genes inflamatorios clave y por lo tanto proteger contra el choque endotóxico y la sepsis inducida por bacterias en modelos de ratón (Nicodeme, Nature, 468 (2010), 1119- 23). Estos datos se han utilizado para apoyar la evaluación clínica del inhibidor de BET RVX- 208 en los ensayos clínicos en pacientes que sufren de aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357- 64 y www.clinicaltrials.gov). Se ha mostrado que tanto RVX- 208 como I- BET762 regulan positivamente la apolipoproteína AI, que es críticamente involucrada en la reducción de los niveles tisulares de colesterol. Por último, las proteínas BET se han relacionado con la propagación y la regulación de la transcripción de varios virus, y por lo tanto se cree que los inhibidores de BET podrían tener actividad antiviral (Weidner- Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537- 549).

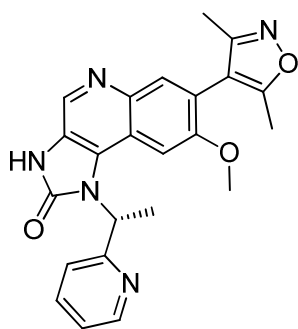
En resumen, los inhibidores de dominios de bromo BET tienen potencial terapéutico en varias enfermedades humanas.



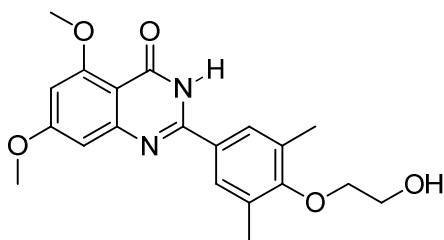
JQ1



I-BET762



I-BET151



RVX-208

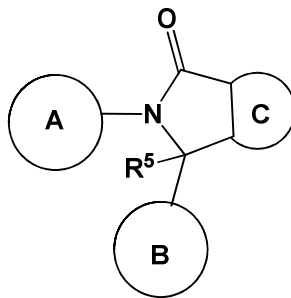
5 Sigue habiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para el tratamiento del cáncer. La invención proporciona compuestos como inhibidores de BET, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos. La invención proporciona además métodos para tratar, prevenir o mejorar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un inhibidor de BET.

10 Se describen en la presente diversas realizaciones de la invención. Compuestos particularmente interesantes de la invención tienen buena potencia en los ensayos biológicos descritos en el presente documento. En otro aspecto los compuestos deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

El documento WO2013/08014A1 divulga compuestos de pirazolopirrolidina, capaces de inhibir la interacción entre p53, o variantes de la misma, y MDM2 y/o MDM4.

15 Resumen de la invención

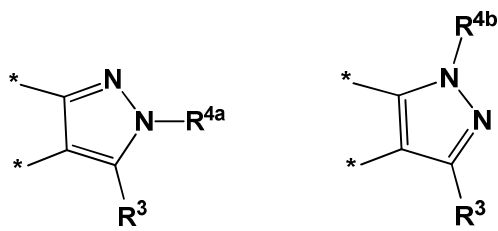
De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en donde

el anillo C se selecciona a partir de



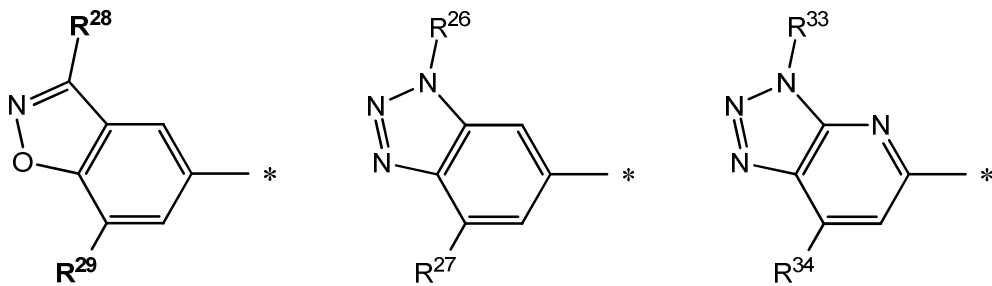
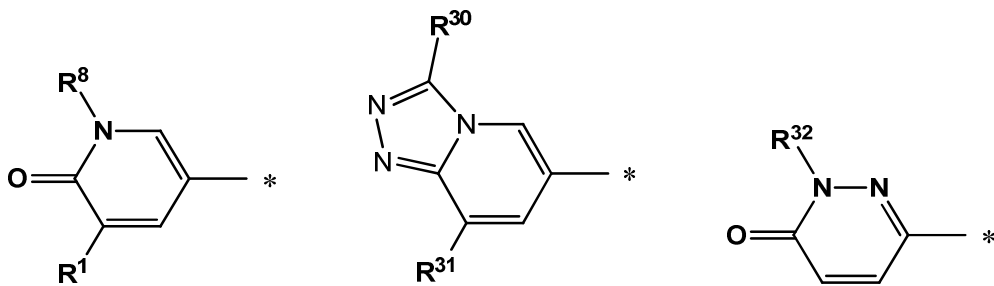
5

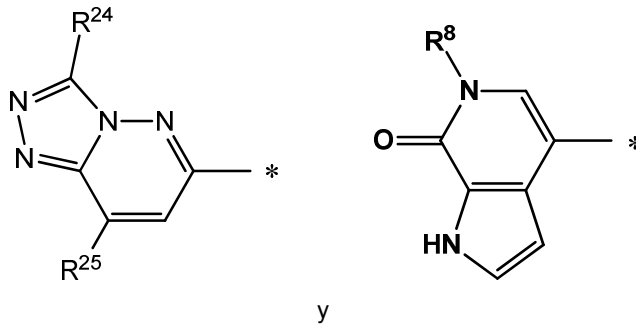
i.

y ii.

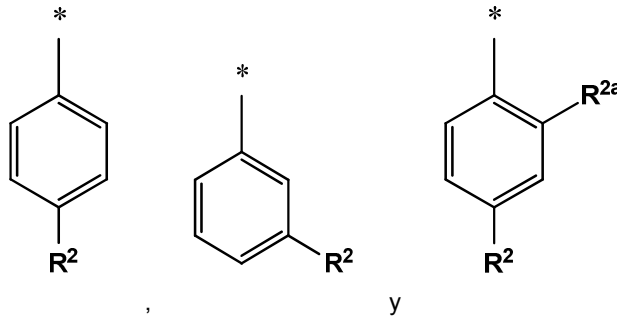
;

A se selecciona a partir de:



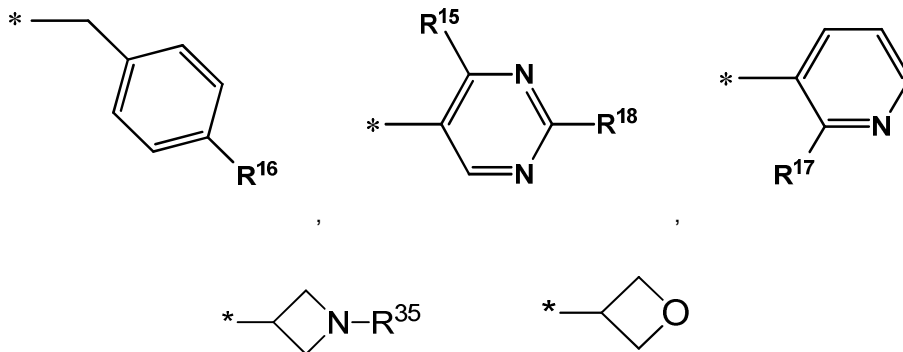


B se selecciona a partir de



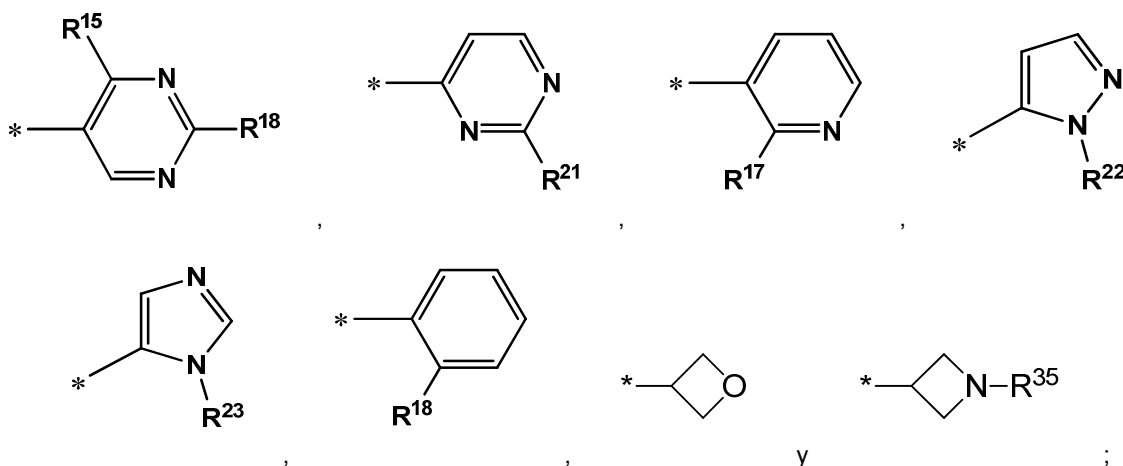
5 R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CH₂F, - CF₃, isopropilo, - OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃, - C(O)- NH(CH₃), - C(O)- N(CH₃)₂,



10

R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃, -(CH₂)₂- O- CH₂- CF₃, - (CH₂)- CH(OH)- CF₃, - C(O)- NH(CH₃), - C(O)- N(CH₃)₂,



R⁵ es H;

R¹ se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

5 R² se selecciona a partir de bromo, cloro, fluoro, - O- CF₃ y - CF₃;

R^{2a} es fluoro;

R⁸ es metilo;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ y R²¹ son todos metoxilo;

R¹⁷ es metilo o metoxilo;

10 R²², R²³, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³² y R³³ son todos metilo;

R²⁴ es metilo o -CHF₂;

R²⁵ es metilo o - NR⁹R¹⁰;

R²⁹ es H o metilo;

R³¹ es H, metilo o metoxilo;

15 R³⁴ es H o metilo;

R⁹ es H o metilo;

R¹⁰ es H, metilo o - C(O)- (C₁- C₃)alquilo;

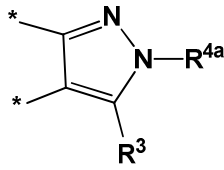
R³⁵ es H, metilo, - C(O)CH₃ o - C(O)OCH₂CH₃;

y

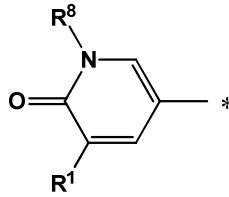
20 * indica el punto de unión al resto de la molécula;

con la condición que

cuando el anillo C es i:

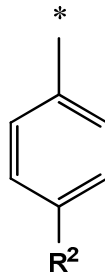


A es;



R¹ se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

5 B es:



R² es cloro, flúor o - CF₃,

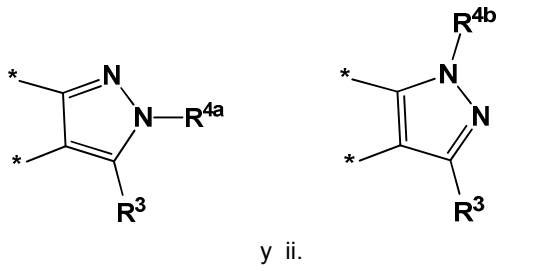
y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CH₂F, - CF₃, - OH, etoxilo, metoxilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH.

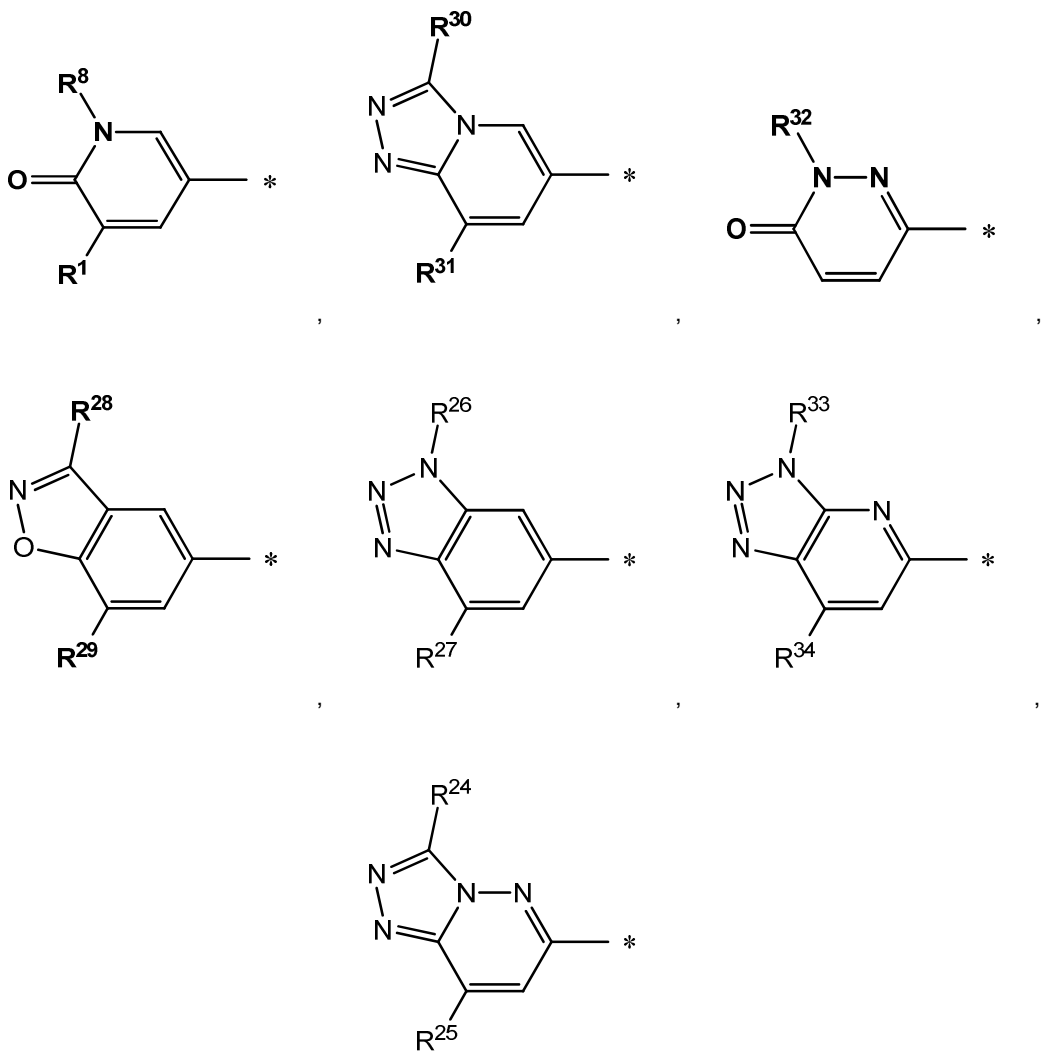
10 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según la definición de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Por lo tanto de acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la siguiente fórmula:

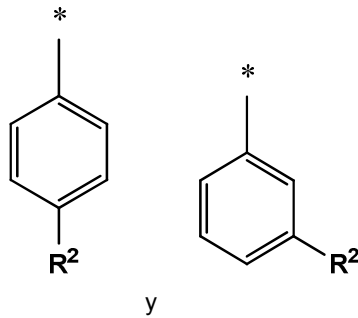


A se selecciona a partir de:



5

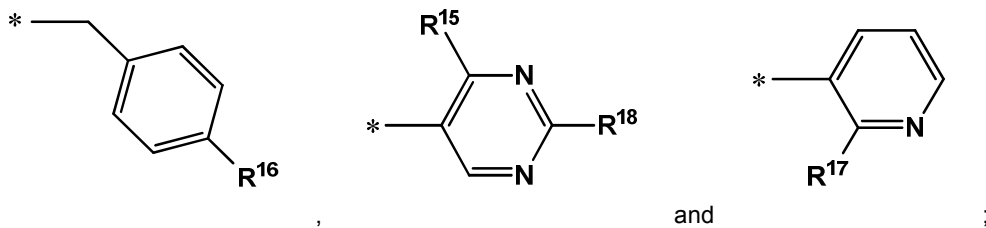
B se selecciona a partir de



R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, isopropilo, - OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo,

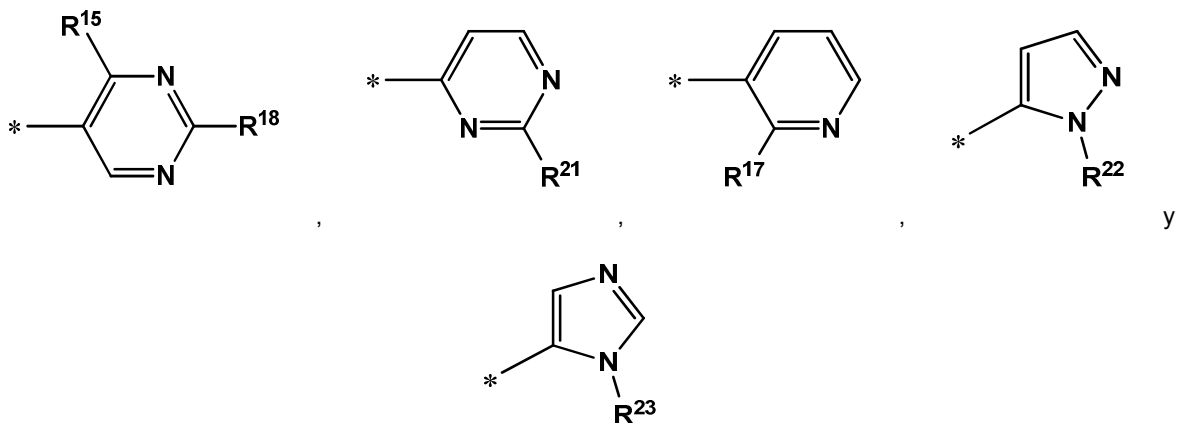
- CH₂OCH₃ y - CH₂OH, o R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, isopropilo, - OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo;

5 R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃,



R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃,

- (CH₂)₂- O- CH₂- CF₃,



10

R⁵ es H;

R¹ se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R² se selecciona a partir de cloro, - O- CF₃, - CF₃;

R⁸ es metilo;

15 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ y R²¹ son todos metoxilo;

R¹⁷ es metilo o metoxilo;

R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³² y R³³ son todos metilo;

R²⁵ es metilo o - NR⁹R¹⁰;

R²⁹ es H o metilo;

5 R³¹ es H, metilo o metoxilo;

R³⁴ es H o metilo;

R⁹ es H o metilo;

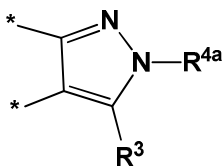
R¹⁰ es H, metilo o - C(O)- (C₁- C₃)alquilo;

y

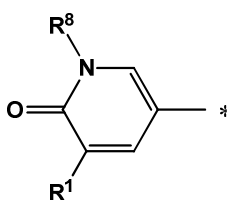
10 * indica el punto de unión al resto de la molécula;

con la condición que

cuando el anillo C es i:



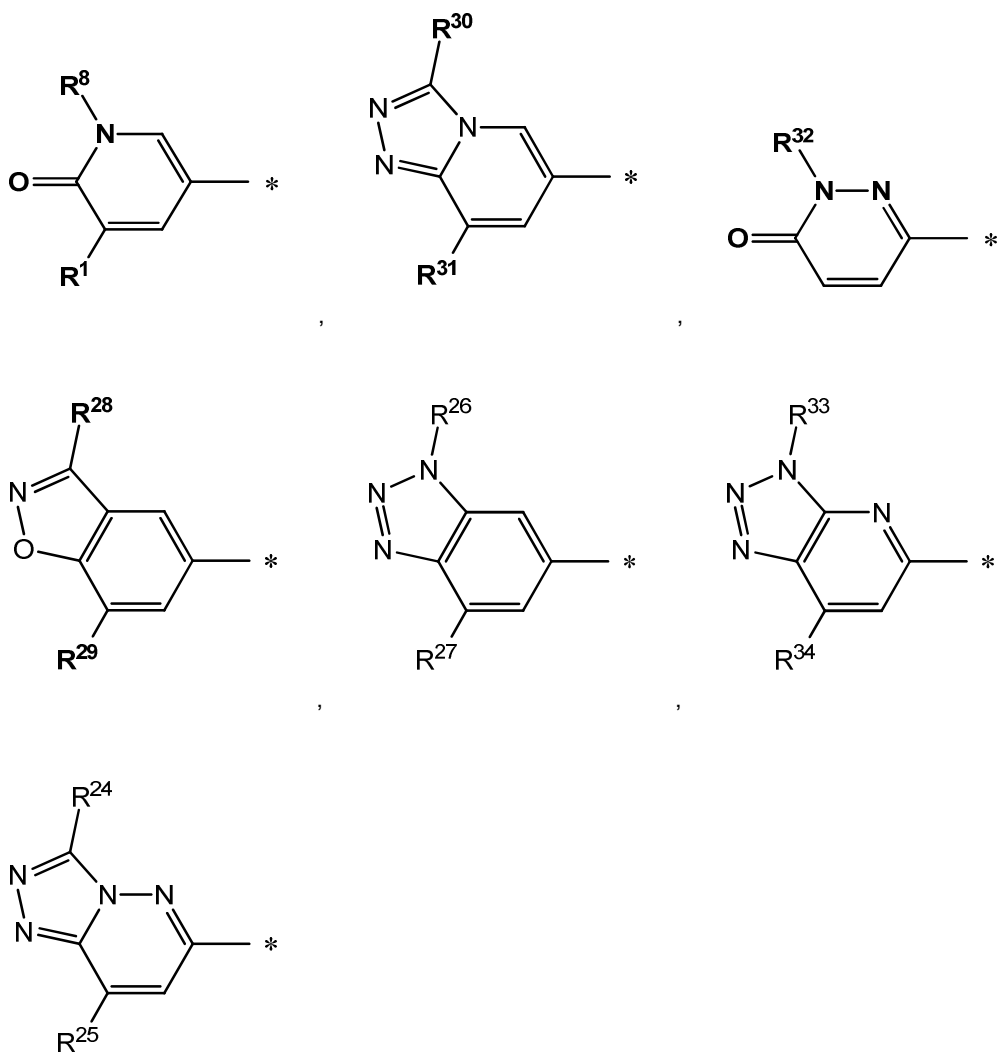
A es:



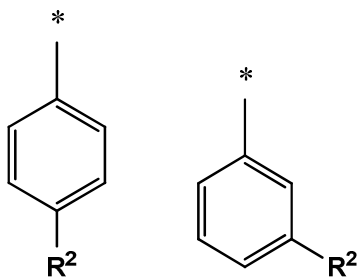
15

R¹ se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:



B se selecciona a partir de



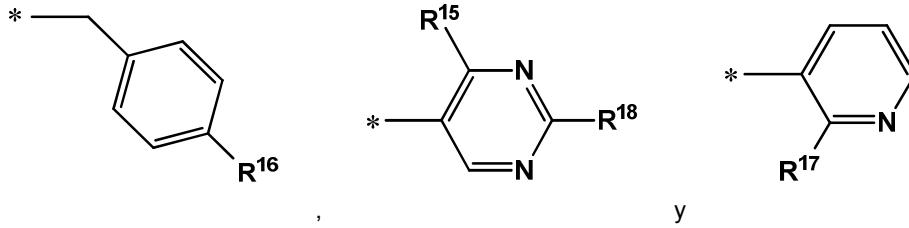
5

y

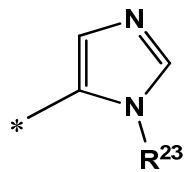
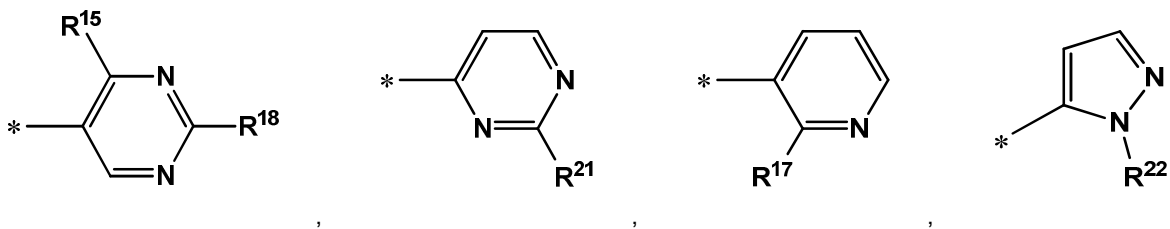
;

R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, isopropilo, - OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃,



R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃,
- (CH₂)₂- O- CH₂- CF₃,



5 ;

R⁵ es H;

R¹ se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R² se selecciona a partir de cloro, - O- CF₃, - CF₃;

R⁸ es metilo;

10 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ y R²¹ son todos metoxilo;

R¹⁷ es metilo o metoxilo;

R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³² y R³³ son todos metilo;

R²⁵ es metilo o - NR⁹R¹⁰;

R²⁹ es H o metilo;

15 R³¹ es H, metilo o metoxilo;

R³⁴ es H o metilo;

R⁹ es H o metilo;

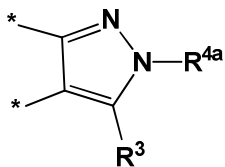
R¹⁰ es H, metilo o - C(O)- (C₁- C₃)alquilo;

y

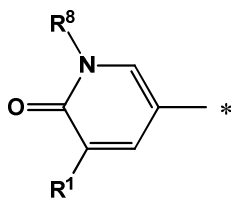
* indica el punto de unión al resto de la molécula;

con la condición que

cuando el anillo C es i:

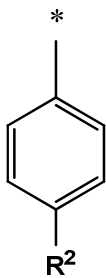


5 A es:



R¹ se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B is:

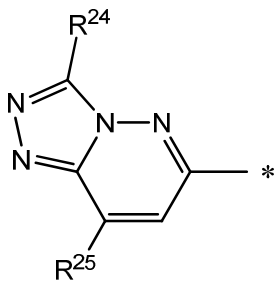
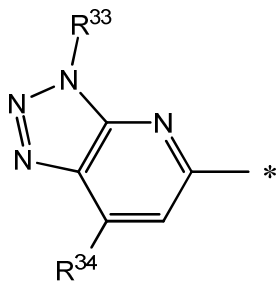
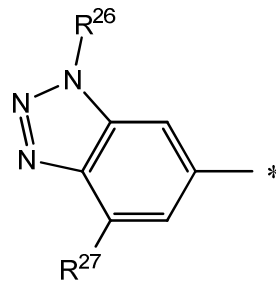
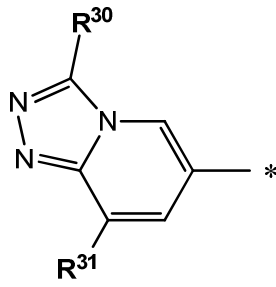
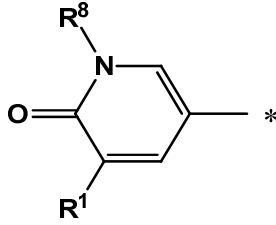


10 R² es cloro o - CF₃,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

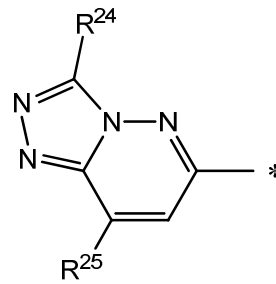
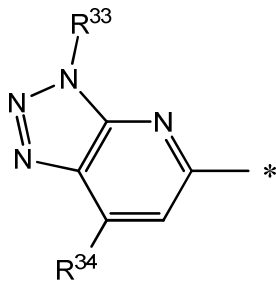
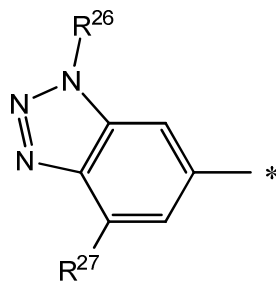
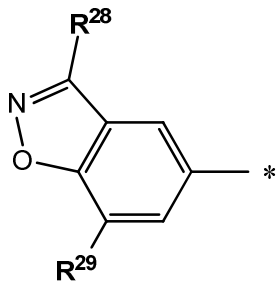
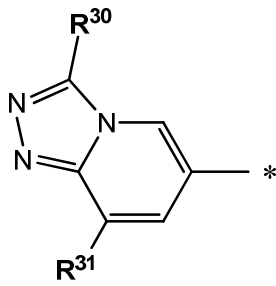
luego R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, - OH, etoxilo y metoxilo.

E2 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, E1.1 o E1.2, en donde A se selecciona a partir de



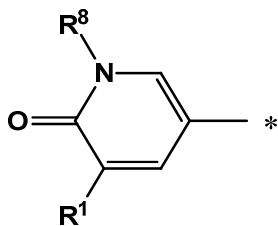
y ;

o A se selecciona a partir de

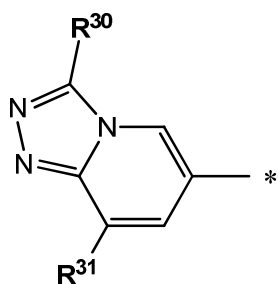


5 y ;

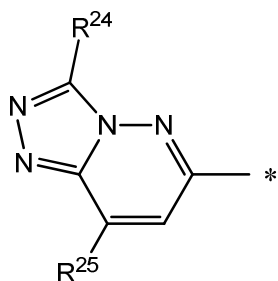
E3 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



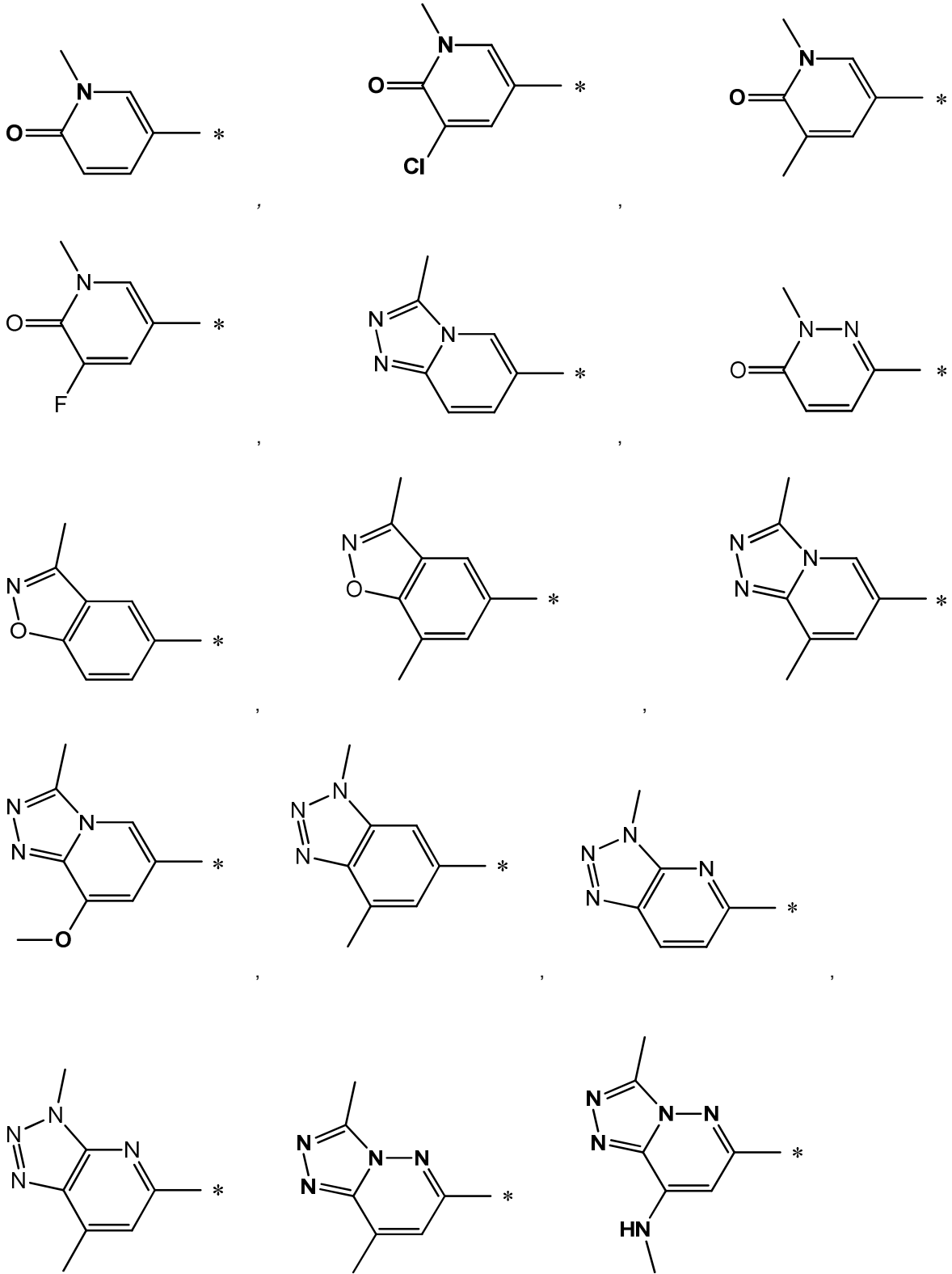
E4 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



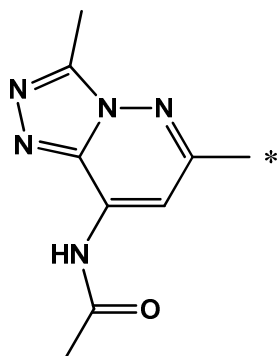
5 E5 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A es



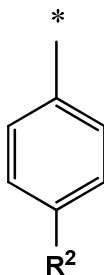
E6 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E1.1 o E1.2, en donde A se selecciona a partir de



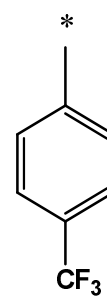
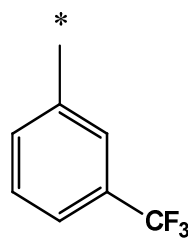
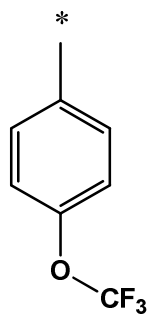
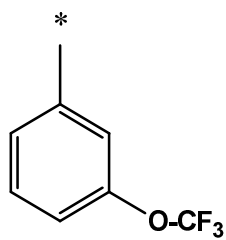
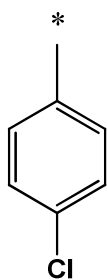
y



E7 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 o E6, en donde B es



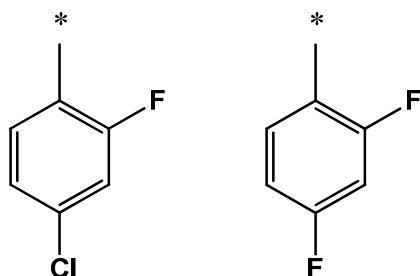
5 E8 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E4, E5 o E6, en donde B se selecciona a partir de



selecciona a partir de

, y

; o B se

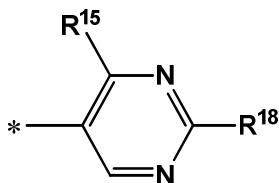


y

5 E9 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E8, en donde R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF_3 , isopropilo, - OH, etoxilo, metoxilo y ciclopropilo, o R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R^3 se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF_3 , - OH, etoxilo y metoxilo.

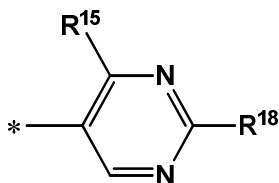
E10 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E9, en donde R^3 es metilo.

E11 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y

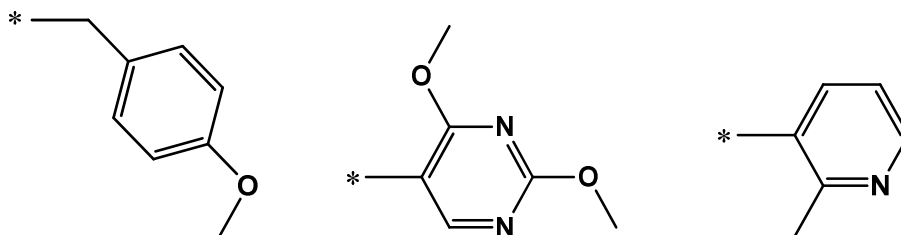


10

E12 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E11, en donde R^{4a} se selecciona a partir de ciclopropilo y

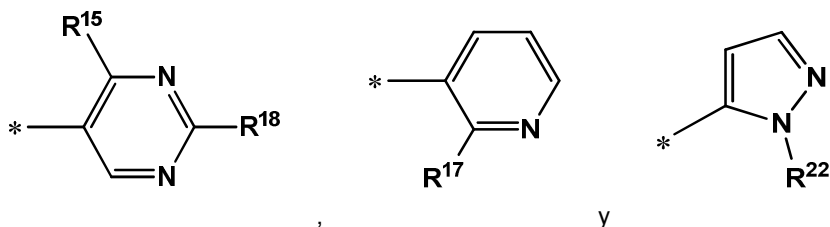


15 E13 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de H, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, - $(CH_2)_2$ - OH, - $(CH_2)_2$ - O- CH_3 ,



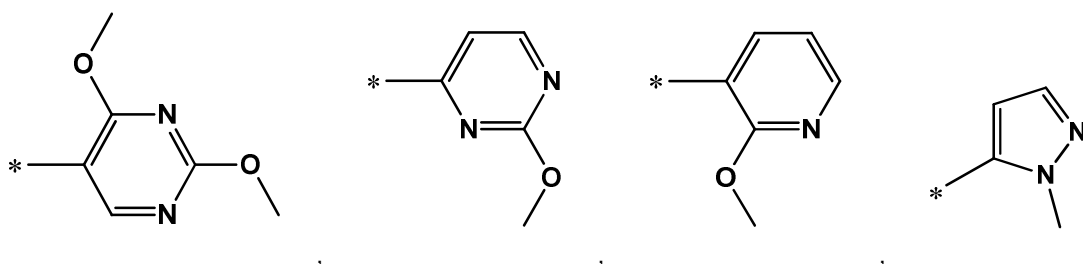
y

E14 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$,

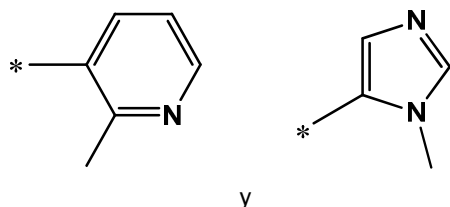


5 E15 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E10 y E14, en donde R^{4b} es ciclopropilo.

E16 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de H, metilo, etilo, ciclopropilo, isopropilo, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, ciclobutilo, $-(CH_2)_2-O-CH_2-CF_3$,



10

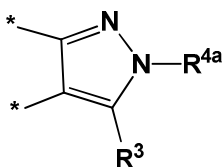


E17 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E16, en donde R^1 es metilo o cloro.

15 E18 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E17, en donde R^1 es metilo.

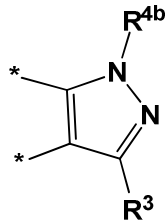
E19 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3 y E7 a E18, en donde R^2 es cloro.

E20 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E13 y E17 a E19, en donde el anillo C es i:

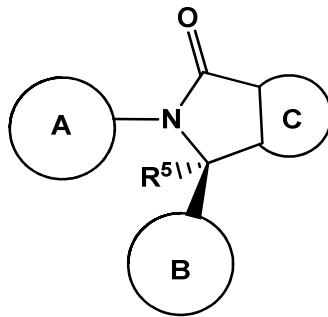


20

E21 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E10 y E14 a E19, en donde el anillo C es ii:



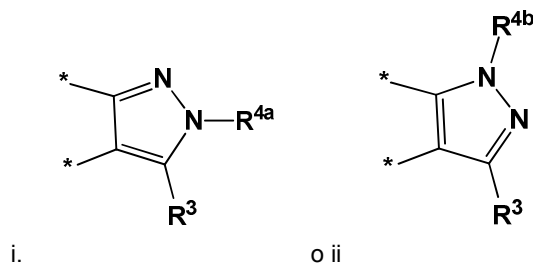
5 E22 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E21, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):



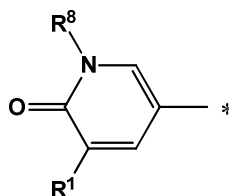
(Ia).

E23 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E21, en donde el compuesto está presente como el racemato de las 2 formas enantioméricas (Ia) y (Ib) divulgadas en la presente.

10 E24 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2 a E3 y E6 a E23, con la condición que cuando en anillo C se selecciona a partir de

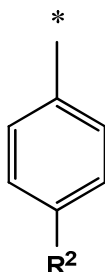


y A es:



R¹ se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:



R² es cloro o - CF₃,

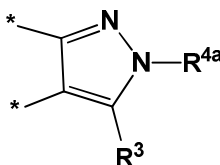
5 y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, - OH, etoxilo y metoxilo, o R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, - OH, etoxilo, metoxilo, CH₂OCH₃ y CH₂OH, o R³ se selecciona a partir de R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CH₂F, - CF₃, - OH, etoxilo, metoxilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH;

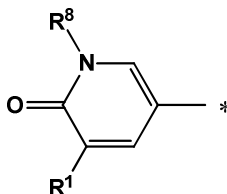
10 E25 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E11 a E20, E22 y E23,

con la condición que

cuando el anillo C es i:

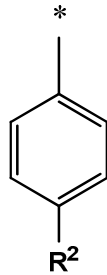


15 A es:



R¹ se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B is:



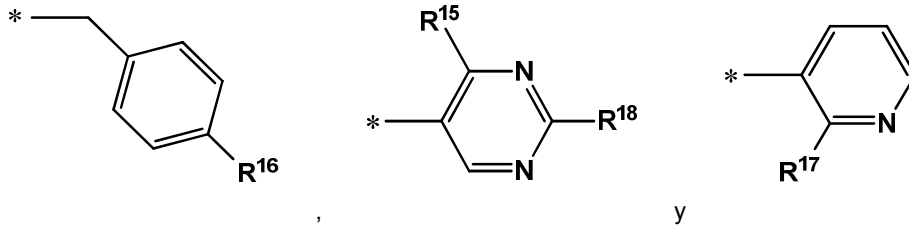
R² es cloro o - CF₃,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, - OH, etoxilo y metoxilo.

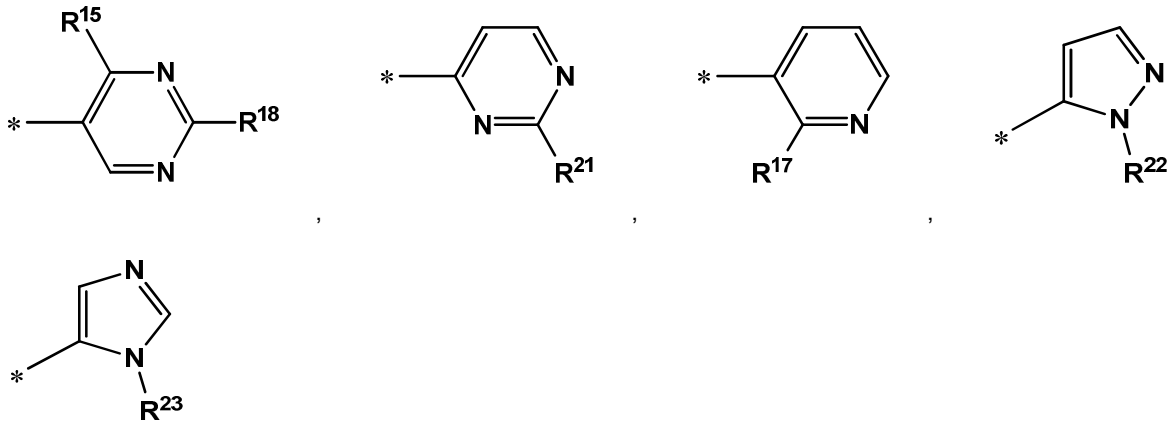
- 5 E26 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH y - (CH₂)₂- O- CH₃;

o R^{4a} se selecciona a partir de



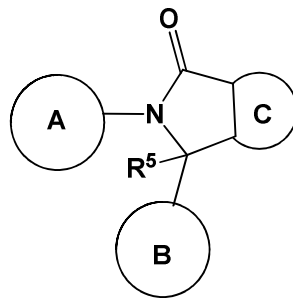
- 10 E27 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2 y E2 a E10, en donde R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃, y - (CH₂)₂- O- CH₂- CF₃;

o R^{4b} se selecciona a partir de



15

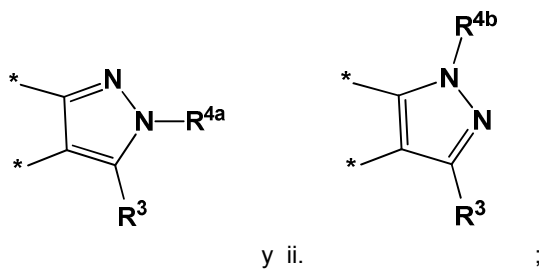
- E28 un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en donde

el anillo C se selecciona a partir de



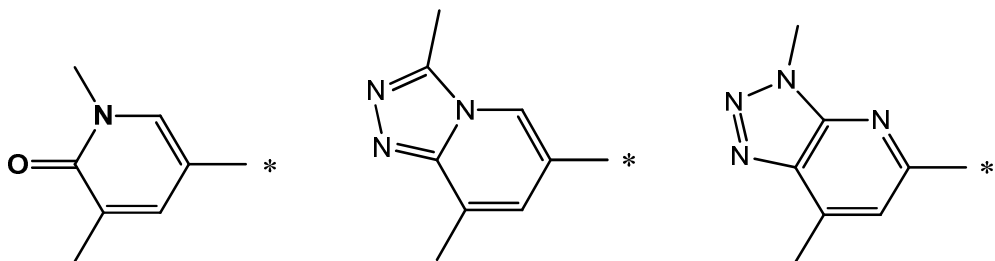
5

i.

y ii.

;

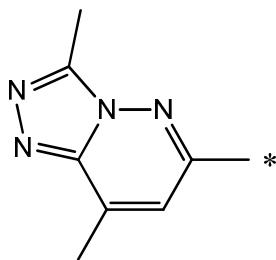
A se selecciona a partir de



,

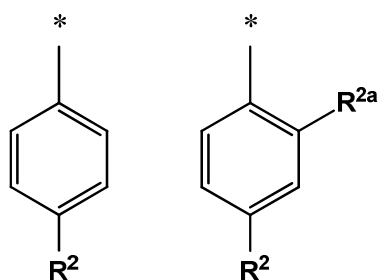
,

y



;

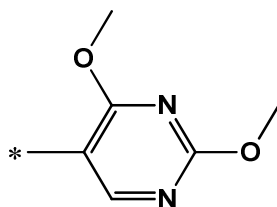
B se selecciona a partir de



y ;

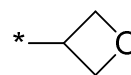
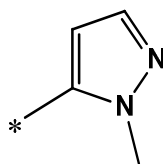
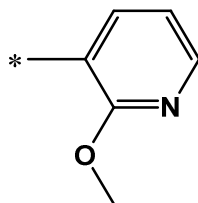
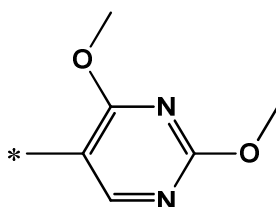
R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH;

R^{4a} se selecciona a partir de alquilo (C₁- C₄) preferiblemente metilo o isopropilo; cicloalquilo(C₃- C₆), preferiblemente ciclopropilo; y



5 , ;

R^{4b} se selecciona a partir de H; alquilo (C₁- C₄), preferiblemente etilo o isopropilo; cicloalquilo(C₃- C₆), preferiblemente ciclopropilo; - (CH₂)₂- OH; - (CH₂)₂- O- CH₃; - C(O)- N(CH₃)₂;



; ; y ;

R⁵ es H;

10 R² se selecciona a partir de cloro y flúor;

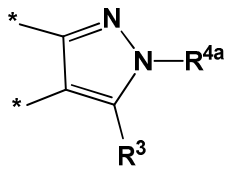
R^{2a} es flúor;

y

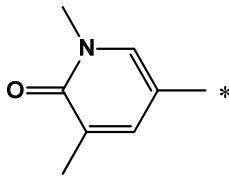
* indica el punto de unión al resto de la molécula;

con la condición que

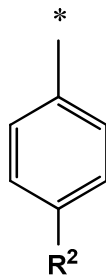
15 cuando el anillo C es i:



A es:



B es:



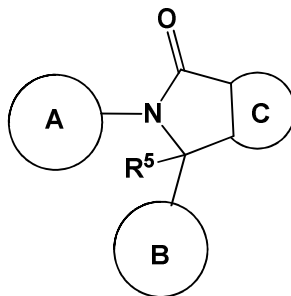
5

R² es cloro o flúor,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

luego R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH.

E29 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

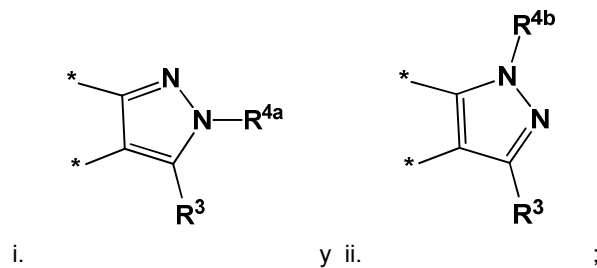


10

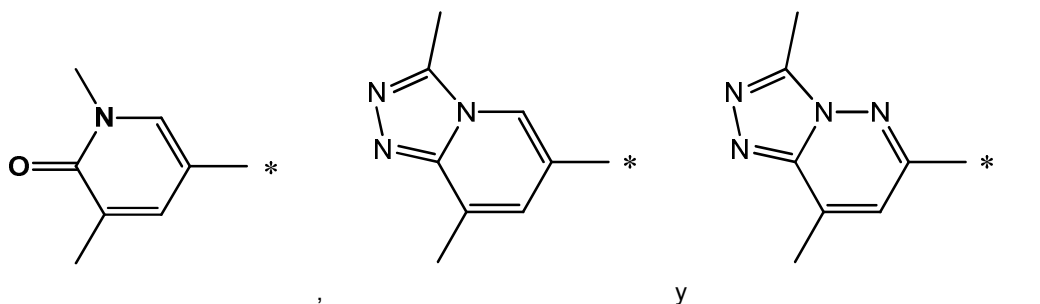
(I)

en donde

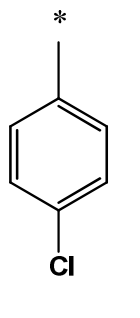
el anillo C se selecciona a partir de



A se selecciona a partir de

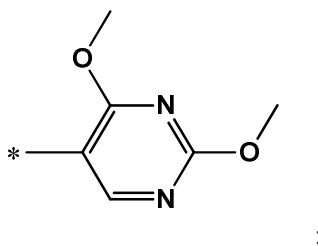


5 B es



R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, -CH₂OCH₃ y -CH₂OH;

R^{4a} se selecciona a partir de cicloalquilo(C₃- C₆), preferiblemente ciclopropilo, y



10 R^{4b} se selecciona a partir de H y cicloalquilo(C₃- C₆), preferiblemente R^{4b} es H o ciclopropilo;

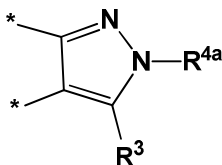
R⁵ es H;

y

* indica el punto de unión al resto de la molécula;

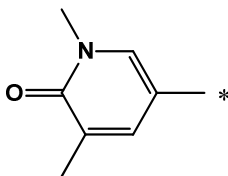
con la condición que

cuando el anillo C es i:



5

A es:

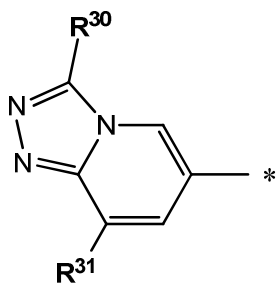


y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

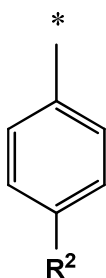
luego R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH.

- 10 E30 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E4, E7, E9, E10, E15 y E21, en donde

A es

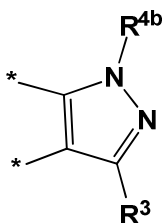


B es



;

C es ii:



;

R² es cloro, - OCF₃ o - CF₃;

5 R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R³ es metilo;

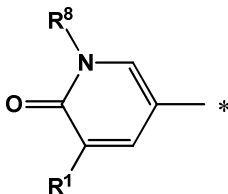
R^{4b} es ciclopropilo;

R³⁰ es metilo; y

R³¹ es H, metilo o metoxilo.

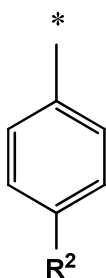
10 E31 Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de E1, E1.1, E1.2, E2, E3, E7, E9, E10, E15 y E21, en donde

A es

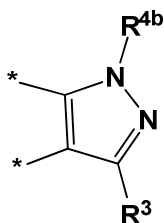


;

B es



C es ii:



R² es cloro, - OCF₃ o - CF₃;

5 R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o R³ es metilo;

R^{4b} es ciclopropilo;

R¹ se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor; y

R⁸ es metilo.

10 E32 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, seleccionado a partir de:

Ejemplo 1: 4- (4- clorofenil)- 2- (4- metoxibenzil)- 3- metil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 2: 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 3: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 4: 4- (4- clorofenil)- 1,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 5: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 6: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 7: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 9: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 10: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

5 Ejemplo 11: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 13: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

10 Ejemplo 14: 4- (4- clorofenil)- 5- (5- flúor- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 16: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 17: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 19: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 20: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

20 Ejemplo 21: (R)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 23: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 24: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 25: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (3- metil- [1,2,4]triazolol[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 26: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

30 Ejemplo 27: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 28: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 30: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

35 Ejemplo 31: 4- (4- clorofenil)- 5- (5- flúor- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 32: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridazin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

40 Ejemplo 33: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

- Ejemplo 34: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 35: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- 5 Ejemplo 36: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 37: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 10 Ejemplo 38: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- isopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 39: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 40: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 15 Ejemplo 41: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- isopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 42: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- isopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 43: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 20 Ejemplo 44: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 45: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- 25 Ejemplo 46: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 47: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 49: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- 30 Ejemplo 51: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 52: 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- 35 Ejemplo 53: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 54: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- isopropil- 5- (3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 40 Ejemplo 55: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 56: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 57: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 58: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 59: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 60: 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 62: (R)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 63: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 64: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 65: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

20 Ejemplo 66: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 67: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 68: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

25 Ejemplo 69: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 70: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 71: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 72: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 73: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- hidroxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

35 Ejemplo 74: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 76: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etoxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

40 Ejemplo 77: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metoxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 78: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5-

dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 79: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 80: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- etil- 2- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 81: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (2- metilpiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 82: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (2- metilpiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 83: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- imidazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 84: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- etil- 5- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 85: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,4- dimetil- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 86: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 87: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 88: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 2- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 89: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 90: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 91: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (3- (trifluorometoxi)fenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 92: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 93: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 94: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclobutil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 95: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (4- (trifluorometoxi)fenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 96: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (3- (trifluorometil)fenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 97: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (4- (trifluorometil)fenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 98: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 100: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 101: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 102: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 104: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 105: 4- (4- clorofenil)- 3- etil- 5- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 107: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 108: 4- (4- clorofenil)- 3- etil- 5- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- (2,2,2- trifluoroetoxi)etil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 109: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 110: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,7- dimetil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 111: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 113: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 114: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 115: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 116: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 117: 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 119: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 120: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 122: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 125: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 126: N- (6- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)acetamida

Ejemplo 128: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil-

4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 129: 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 130: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 131: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 132: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 133: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 134: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 135: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 136: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 137: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 138: 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 139: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

25 Ejemplo 140: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 141: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 142: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

30 Ejemplo 143: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

Ejemplo 144: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

35 Ejemplo 145: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

Ejemplo 146: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 147: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

40 Ejemplo 148: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 149: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

Ejemplo 150: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

5 Ejemplo 151: 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 152: 2- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

10 Ejemplo 153: 1- (1- acetilazetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 154: 1- (1- acetilazetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 155: 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de etilo

15 Ejemplo 156: 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de etilo.

Ejemplo 157: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 158: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 159: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (fluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 160: 4- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 6- metil- 1H- pirrolol[2,3- c]piridin- 7(6H)- ona

25 Ejemplo 161: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 162: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 163: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 164: (R)- 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 165: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 166: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 167: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- ((S)- 3,3,3- trifluoro- 2- hidroxipropil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 168: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 169: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5-

dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 170: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 171: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 172: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 173: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 174: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 175: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 176: 1- ciclopropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 177: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 178: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 179: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 180: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 181: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 182: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 183: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

30 Ejemplo 184: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 185: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 186: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 187: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 188: (S)- 1- ciclopropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 189: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 190: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 191: (S)- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 192: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 193: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

10 Ejemplo 194: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 195: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3- (difluorometil)- 8- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

and

15 Ejemplo 196: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona .

E33 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1 o E32, seleccionado a partir de

Ejemplo 19: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

20 Ejemplo 21: (R)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 49: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 51: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 63: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 64: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

30 Ejemplo 67: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 69: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 77: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metoxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 78: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 85: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,4- dimetil- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 87: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 90: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 93: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

5 Ejemplo 100: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 101: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 107: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 110: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,7- dimetil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 111: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 116: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 119: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 120: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 122: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 133: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 137: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 149: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

30 Ejemplo 162: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 163: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 165: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 166: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 174: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 185: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

y

Ejemplo 191: (S)- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona .

E34 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según E1, E32 o E33, seleccionado a partir de

5 Ejemplo 49: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 67: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

10 Ejemplo 93: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 107: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 119: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 122: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 133: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

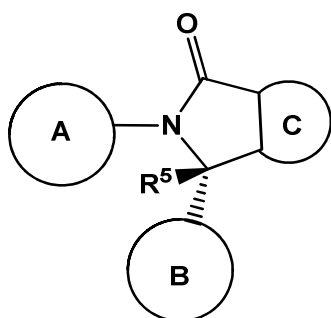
20 Ejemplo 163: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 165: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

y

25 Ejemplo 166: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona .

La presente descripción incluye compuestos de la estereoquímica como se muestra en la fórmula (Ib):



(Ib).

30 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos del presente invento" se refiere a compuestos de la fórmula (I) y subfórmulas de los mismos y sales de los mismos, así como también a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente rotulados (incluyendo sustituciones de deuterio), así como también fracciones inherentemente formadas.

Varias realizaciones de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

5 Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)-
10 Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o - trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

15 Como se utiliza en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto del invento. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos del presente invento son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

20 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

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

25 Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, ethandisulfonate, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

35 Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. El invento incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^3H , y ^{14}C , o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y
50 Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

55 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal

isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

- 10 Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D₂O, d₂- acetona, d₂- DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales adecuados. Estos co- cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co- fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co- cristales así formados. Formadores de co- cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además proporciona co- cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

- 20 Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, preservativos, fármacos, fármacos estabilizadores, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófitos, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de el compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por proteínas BET, o (ii) asociada con actividad de proteínas BET, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de proteínas BET; o (2) reducir o inhibir la actividad de proteínas BET; o (3) reducir o inhibir la expresión de BET. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de proteínas BET; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de proteínas BET.

- 40 Un "proteína BET" es una proteína codificada por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. A menos que se indique otra cosa las "proteínas BET" o "proteína BET" se usan en este documento en las formas singulares y plurales de manera intercambiable, y el uso de cualquiera de las dos no es limitante. A menos que se indique otra cosa "proteínas BET" incluye todos, o cualquier combinación de, estas proteínas codificadas.

- 45 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo (C₃- C₆)" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos saturados de 3- 6 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo C₃- 6 incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexenilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo(C₁- C₄)" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo C₁- 4 incluyen metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, iso- butilo y terc- butilo.

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

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "tratar", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos.
- 10 En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

- 15 Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

- 20 Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (ej., "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.

- 25 Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

- 30 En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

- 35 Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, ej., mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, ej., mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, ej., ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.
- 40

- 45 Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas.. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.
- 50

Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

COMPOSICIONES:

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para propósitos de esta invención, a menos que se designe otra cosa, solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, 5 píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

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

a) diluyentes, *ej.*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, *ej.*, silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también

20 c) aglutinantes, *ej.*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, *ej.*, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

25 Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del presente invento en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales 30 composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; 35 agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de 40 calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de 50 mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente

aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

5

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

10

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

15

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptables, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, *ej.*, propiedades moduladoras de la proteína BET, por ejemplo, como se indica en pruebas según lo dispuesto en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

20

Con respecto a su actividad como inhibidores de BET, los compuestos de la fórmula (I) en forma de sal aceptable farmacéuticamente o libre, son útiles en el tratamiento de condiciones que están mediadas por la actividad de las proteínas BET, como el cáncer, y/o que son sensibles (es decir, sobre todo de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de una proteína BET, más especialmente una enfermedad o trastorno como se ha mencionado en el presente documento a continuación.

25

Los compuestos de la invención se cree que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos tales como el cáncer. En particular, dichos cánceres incluyen tumores benignos o malignos, un sarcoma de tejido blando o un sarcoma, tales como liposarcoma, rhabdomyosarcoma o cáncer de hueso, por ejemplo, osteosarcoma, un carcinoma, tal como de cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, gástrico, de ovario, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), de vagina o tiroides, un glioblastoma, meningioma, glioma, mesotelioma, un tumor neuroendocrino, tal como neuroblastoma, un mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de cabeza y cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una neoplasia de origen a partir de sangre o de médula ósea, una leucemia, como la leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia linfocítica crónica de células B, un linfoma, tales como de origen de células B- o T, tal como linfoma difuso de células B (DLBCL), carcinoma de la línea media NUT o cualquier otra neoplasia con reordenaciones cromosómicas de los genes BET, y las metástasis en otros órganos.

30

35

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de una neoplasia de origen a partir de sangre o médula ósea; una leucemia como la leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL) o leucemia linfocítica crónica de células B; un linfoma, tal como de origen en células B- o T, tal como linfoma difuso de células B (DLBCL); carcinoma de la línea media NUT o cualquier otra neoplasia con reordenaciones cromosómicas de los genes BET; un tumor neuroendocrino, como neuroblastoma; un mieloma múltiple; un cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas); y un cáncer de colon.

40

45

Los compuestos de la invención también pueden ser de uso en el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares, y/o como agentes antivirales.

Así, como una realización adicional, la presente invención divulga el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de proteínas BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

50

Así, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad la cual se trata mediante la inhibición de una proteína BET, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada.

- 5 Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención divulga el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado de la lista antes mencionada. La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1- 1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para
- 10 un sujeto de 50- 70 kg aproximadamente, o 1- 500 mg aproximadamente o 1- 250 mg aproximadamente o 1- 150 mg aproximadamente o 0.5- 100 mg aproximadamente, o 1- 50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede
- 15 fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

- Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* y *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e
- 20 *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

- Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de,
- 25 uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

30 Ensayos

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada por los siguientes métodos.

Ensayos *in vitro* de unión a TR- FRET para BRD2, BRD3 y BRD4:

- Todos los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pozos. Cada placa de ensayo contenía diluciones en serie de 8 puntos de 40 compuestos de prueba, además de 16 controles superiores y 16 inferiores. Las etapas de
- 35 manipulación de líquidos y la incubación se realizaron en un equipo Innovadyne Nanodrop Express equipado con un brazo robótico (Thermo CatX, Perkin Elmer/Caliper Twister II) y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Cytomat 2C450). Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50nl por pozo de solución de compuesto en 90% de DMSO en un Nanodispensador de Humming Bird (Zinsser Analytic). El ensayo se inició por adición gradual de 4.5µL por pozo de proteína con un dominio de bromo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM
- 40 de NaCl, de 45 nM His- Brd2 (60 a 472) o de 45 nM His- Brd3 (20 - 477) o 45 nM His- Brd4 (44- 477) todas las proteínas producidas en el laboratorio) y 4.5µL por pocillo de solución de péptido (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM NaCl, 60 nM acetil- histonas H4 (ACK 5, 8, 12, 16) (Biosyntan GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 ° C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4.5µL de mezcla de detección por pozo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,1% de BSA, 50 mM de NaCl, anticuerpo anti- His6 marcado con Eu 3 nM,
- 45 21Nm estreptavidina- alofococianina). Después de 35 minutos de incubación a 30 ° C, las placas se midieron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision Multilabel. Las concentraciones que causan una inhibición del 50% (valores de CI_{50}) se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones del compuesto por análisis de regresión no lineal.

Ensayo *in vitro* AlphaScreen vinculante para CREBBP

- 50 Para evaluar la selectividad del dominio de bromo, hemos creado un ensayo de unión utilizando el dominio de bromo codificado por el gen CREBBP. Los compuestos se ensayaron en el ensayo CREBBP con un protocolo similar, sin embargo usando un "AlphaScreen" (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada, Perkin Elmer) como equipo de detección en lugar de TR- FRET. El ensayo se inició por adición gradual de 4.5µL por pozo de proteína de dominio de bromo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 324nM His-

CREBBP (1081 a 1197) (producción de encargo en Viva Biotech Ltd .) y 4.5µL por pozo de solución de péptido (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 120 nM- acetil histona H4 (ACK 5, 8, 12) (Biosynton GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 ° C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4.5µL de mezcla de detección por pozo (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,005% de Tween 20, 0,02% de BSA, 150 mM de NaCl, 45 µg/ml perlas aceptoras de quelato de Ni, 45µg/mL perlas donantes de estreptavidina) (Perkin Elmer)). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se midieron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision Multilabel. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto por análisis de regresión no lineal.

Para más perfiles de selectividad del dominio de bromo, se realizaron ensayos de panel adicionales usando protocolos analógicos con pequeñas modificaciones específicas para el ensayo individual, ya sea utilizando TR- FRET o AlphaScreen para la detección.

Preparación de las diluciones de los compuestos

Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron a tubos de la matriz de fondo plano o en forma de V de 1,4 ml que llevan una matriz 2D única. Las soluciones madre se almacenaron a 2 °C si no se utilizaron inmediatamente. Para el procedimiento de prueba de los viales se descongelaron y se identificaron mediante un escáner con lo que se genera una hoja de trabajo que guió los pasos de trabajo subsiguientes.

Las diluciones del compuesto se realizaron en placas de 96 pozos. Este formato permitió el ensayo de como máximo 40 compuestos de ensayo individuales a 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo los 4 compuestos de referencia, si se desea (inhibidores conocidos apuesta de la técnica anterior, para este y otros ensayos del tipo descrito en este documento). El protocolo de dilución incluido la producción de "placas de pre- dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de Pre- dilución: Se usaron placas Polipropileno de 96 pozos como placas de pre- dilución. Un total de 4 placas de pre- dilución se prepararon incluyendo 10 compuestos de prueba cada uno en las posiciones de la placa A1- A10, un compuesto estándar a A11 y uno de control de DMSO a A12. Todos los pasos de dilución se realizaron en un robot HamiltonSTAR.

Placas Maestras: Se transfieren 30µL de diluciones de los compuestos individuales, incluyendo compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre- dilución" a una "placa principal" de 384 pozos que incluye las siguientes concentraciones 10000, 3003, 1000, 300, 100, 30, 10 y 3µM, , respectivamente, en 90% de DMSO.

Las placas de ensayo: A continuación se prepararon "placas de ensayo" idénticas con la pipeta de 50nL cada una de las diluciones del compuesto de las "placas principales" en "placas de ensayo" de 384 pozos por medio de un dispensador HummingBird de 384 canales. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se realizó en un volumen total de 13.55µL. Esto llevó a una concentración final de compuesto 37, 11, 3,7, 1,1, 0,37, 0,11, 0,037 y 0.011µM y una concentración final de DMSO de 0,37% en el ensayo.

Ensayo de inhibición de crecimiento de la célula

Se emplearon las líneas celulares de leucemia humana de MT- 4- 11, THP- 1 y K- 562 para caracterizar el efecto de los inhibidores de BET en la proliferación celular y la viabilidad. Las células se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos (ATCC) y se cultivaron a 37 ° C en una incubadora humidificada al 5% de CO₂ en los siguientes medios: MV- 4- 11: alta glucosa DMEM (Animed # 1- 26F01- I), 10 % de FCS (Animed # 2- 01F26- I), 4 mM de L- glutamina (Animed # 5- 10K50), 1 mM de piruvato de sodio (Animed # G03625P), 1x penicilina- estreptomycin (Animed # F12478P); K- 562: MEM de Iscove (Animed # 1- 28F16- I), el 10% de FCS (Animed # 2- 01F26- I), 4 mM L- glutamina (Animed # 5- 10K50), 1x penicilina- estreptomycin (Animed # F12478P); THP- 1: RPMI- 1640 (Animed # 1- 41F01- I), 10% de FCS (Animed # 2- 01F26- I), 2 mM de L- glutamina (Animed # 5- 10K50), HEPES 10 mM (Animed # 5 - 31F100), 1 mM piruvato de sodio (Animed # G03625P), 1x penicilina- estreptomycin (Animed # F12478P). Las líneas de AML MV- 4- 11 y THP- 1 son muy sensibles a los inhibidores de BET y muestran la muerte masiva de células ante la inhibición BET (Zuber et al., Naturaleza, 478 (2011), 524- 8). La supresión de la proliferación celular mediada por el compuesto/viabilidad se evaluó mediante la cuantificación de los niveles celulares de ATP utilizando el reactivo CellTiter- Glo (CTG) (Promega). Brevemente, las células fueron sembradas en 20 µl de medio fresco en placas de 384 pozos, seguido de la adición de 5 µl de medio que contiene diluciones del compuesto a 5 veces su concentración final previsto. Los efectos de dosis- respuesta se evaluaron mediante diluciones en serie de 3 veces del compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 4 días a 37 ° C y 5% de CO₂, el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad celular se cuantificó tras la adición de 20 µl de CTG y la cuantificación de luminiscencia (tiempo de integración: 100 ms) como por manual de proveedor, utilizando un lector de placas Tecan M200 multi- modo correspondientemente equipado (TECAN, Suiza). Para el análisis de datos, el valor de fondo del ensayo determinado en pozos que contienen medio, pero no hay células, se restó de todos los

puntos de datos. Para permitir la diferenciación de compuestos citotóxico y citostáticos, el número de células viables se evalúa en relación a la observada en el momento de la adición del compuesto usando una placa de células separada (día 0). El efecto de una concentración del compuesto de ensayo particular sobre la proliferación celular/viabilidad se expresa como porcentaje de fondo y lectura de luminiscencia corregida del día 0 - y obtenida para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que se establece como 100%, mientras que la lectura de luminiscencia para los pozos que contienen el medio se establece como - 100%. Las concentraciones del compuesto que conducen a la mitad de la máxima inhibición (IC₅₀) del crecimiento total (TGI) se determinaron utilizando la curva de cuatro parámetros estándar apropiada.

Ensayo de formación de focos Nut

10 Las células de carcinoma de la línea media NUT HCC2494 (que expresan BRD4- NUT- fusión) se obtuvieron de la Universidad de suroccidental de Texas y se cultivaron en medio RPMI- 1640 que contiene 10% de suero fetal bovino a 37 °C en una incubadora humidificada al 5%de CO₂.

15 La inhibición mediada por el compuesto de la actividad de BRD4 se controló mediante la cuantificación de la cantidad y la intensidad de la energía nuclear de los focos BRD4- NUT mediante microscopía de inmunofluorescencia automatizada. Brevemente, 5.000 células en 20 µl de medio fresco se sembraron en placas de 384 pozos recubiertas previamente- poli- D- lisina y se incubaron durante la noche a 37 ° C y 5% de CO₂, seguido de la adición de 5 µl de medio que contenía diluciones del compuesto en 5 veces su concentración final prevista. Los efectos de dosis- respuesta se evaluaron mediante diluciones en serie 3 veces del compuesto de ensayo, a partir de 10 mM. Después de la incubación de las células durante 24 horas a 37 ° C y 5% de CO₂, las células se fijaron mediante incubación con 3,7% de formaldehído durante 10 min, seguido de la tinción de inmunofluorescencia de conejo anti- NUT (Tecnologías de Señalización Celular, Cat # 3625) como anticuerpo primario, y de cabra anti- conejo marcado con AlexaFluor488 (Invitrogen, Cat. # A11008) como anticuerpo secundario (este último se complementa con 1 mg/ml Hoechst33342 como tinte de ADN). Se obtuvieron imágenes de las placas de ensayo utilizando los conjuntos de filtros apropiados en la plataforma Cellomics VTi de microscopía de fluorescencia automatizada (ThermoFisher Scientific) y el promedio de la población de que el número de focos NUT por núcleo se cuantifica utilizando el algoritmo de análisis de imágenes Cellomics Detección con BioApplication (ThermoFisher Scientific). El efecto de una concentración del compuesto de ensayo particular sobre el número y la intensidad de los focos NUT se expresa como porcentaje del valor obtenido para las células tratadas únicamente con vehículo (DMSO, concentración final 0,1%), que fue establecido como 100. Las concentraciones del compuesto que conducen a la mitad de la máxima inhibición (IC₅₀) de los parámetros de lectura antes mencionados se determinaron utilizando la curva de cuatro parámetros estándar apropiado.

30 El uso de ensayos bioquímicos y celulares como se describe anteriormente, los compuestos de la invención exhiben una eficacia inhibitoria como se muestra en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Tabla 1 Valores IC50 bioquímicos

Ejemplo	IC50 (µM)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0.14			
2	0.17			
3	0.40	0.58	0.52	
4	0.23			
5	0.36	0.73	0.37	5.6
6	0.19	0.35	0.18	3.5
7	0.072	0.10	0.067	
8#	31	36	27	
9	0.17	0.21	0.18	

ES 2 651 843 T3

10	0.15	0.15	0.13	
11	0.13	0.14	0.10	
12 [#]	> 37	> 37	> 37	
13	0.13	0.18	0.15	
14	0.46			
15 [#]	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
16	0.081	0.10	0.066	
17	0.14	0.18	0.097	1.3
18 [#]	23	30	27	
19	0.073	0.078	0.065	
20	0.088	0.13	0.077	1.1
21	0.047	0.048	0.043	
22 [#]	> 6.7	> 6.7	> 6.7	
23	0.066	0.099	0.074	3.9
24	0.15	0.23	0.15	5.9
25	0.26	0.27	0.25	
26	0.15	0.21	0.14	
27	0.095	0.31	0.18	3.8
28	0.14	0.32	0.16	3.3
29 [#]	31	28	25	
30	0.031			
31	0.52	0.69	0.47	
32	0.66	1.2	0.89	
33	0.73	1.2	0.92	> 37
34	0.11	0.095	0.11	5.2
35	0.15	0.14	0.16	7.4
36	0.066	0.057	0.059	3.6
37	0.17	0.14	0.14	1.2
38	0.062	0.049	0.076	1.9

ES 2 651 843 T3

39	0.12	0.078	0.091	0.96
40	0.22	0.16	0.15	0.74
41	0.096	0.075	0.085	0.38
42	0.10	0.091	0.089	0.45
43	0.12	0.10	0.11	0.66
44	0.21	0.17	0.28	3.9
45	0.085	0.060	0.10	4.8
46	0.087	0.13	0.10	4.7
47	0.27	0.21	0.28	1.5
48#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
49	0.017	0.015	0.019	1.3
50#	> 6.7	> 6.7	> 6.7	> 5.1
51	0.020	0.017	0.021	1.4
52	0.087	0.063	0.069	5.7
53	0.13	0.098	0.12	
54	0.26	0.48	0.30	> 37
55	0.15	0.098	0.079	0.6
56	0.095	0.069	0.061	0.56
57	0.12	0.27	0.13	6.8
58	0.41	0.56	0.29	8.2
59	0.39	0.61	0.48	7.3
60	0.14	0.16	0.12	8.8
61#	> 37	> 37	> 37	> 37
62	0.067	0.060	0.072	1.7
63	0.090	0.13	0.088	2.5
64	0.13	0.18	0.11	0.4
65	0.20	0.24	0.13	0.42
66	0.12	0.16	0.11	2.6
67	0.024	0.043	0.028	2.8

ES 2 651 843 T3

68	0.044	0.037	0.040	0.95
69	0.027	0.026	0.028	4.1
70	0.024	0.031	0.029	11
71	0.053	0.041	0.058	5.9
72	0.079	0.060	0.073	8.2
73	0.21	0.20	0.20	2
74	0.067	0.071	0.091	6.4
75				
76	0.12	0.10	0.10	2.9
77	0.13	0.12	0.12	1.9
78	0.063	0.079	0.057	3.1
79	0.078	0.11	0.086	11
80	0.035	0.059	0.036	5
81	0.11	0.12	0.097	0.92
82	0.068	0.097	0.096	6.5
83	0.091	0.12	0.097	6.1
84	0.028	0.037	0.0615	> 37
85	0.014	0.024	0.016	8.3
86	0.039	0.052	0.044	4.8
87	0.050	0.072	0.059	9.8
88				
89	0.047	0.060	0.057	2.5
90	0.015	0.028	0.028	> 37
91				
92	0.019	0.029	0.027	14.9
93	0.027	0.045	0.031	3.1
94	0.024	0.025	0.028	0.65
95	0.064	0.063	0.073	7.7
96	0.78	0.66	0.80	18

ES 2 651 843 T3

97	0.089	0.088	0.12	3.6
98				
99#	7.8	6.0	7.6	> 37
100	0.025	0.028	0.027	4.2
101	0.034	0.043	0.036	19
102	0.059	0.072	0.055	> 37
103#	11	5.3	6.1	> 37
104	0.013	0.014	0.015	1.2
105	0.068	0.13	0.15	> 37
106#	2.2	2.9	4.4	> 37
107	< 0.011	0.014	0.013	6.9
108	0.14	0.21	0.28	> 37
109	0.017	0.027	0.027	> 37
110	0.012	0.018	0.014	> 37
111	0.017	0.032	0.024	29.7
112#	> 37	> 37	> 37	> 37
113	0.067	0.086	0.12	> 37
114	0.027	0.035	0.037	> 37
115	0.043	0.048	0.046	1.2
116	0.032	0.036	0.032	15
117	0.039	0.034	0.038	> 37
118#	30	> 37	> 37	> 37
119	0.013	0.019	0.017	8.9
120	0.055	0.078	0.083	4.3
121#	4.0	5.3	5.4	> 37
122	< 0.011	0.012	< 0.011	> 37
123#	14	13	13	
124	25	29	37	> 37
125	0.025	0.032	0.032	21

ES 2 651 843 T3

126	1.1		> 37	> 37
127#	5.7	4.4	5.1	> 37
128	0.036	0.030	0.037	3.7
129	0.038	0.040	0.033	25
130	0.042	0.053	0.053	19
131	0.036	0.046	0.052	30
132	0.067	0.081	0.089	4.8
133	0.079		0.080	
134	0.16	0.19	0.13	
135	0.14	0.15	0.13	> 37
136	0.11	0.14	0.13	4.3
137	0.080	0.092	0.10	> 37
138	0.29		0.24	
139	0.19	0.16	0.12	
140	0.32	0.42	0.44	15
141	0.17	0.18	0.13	1.5
142	0.19	0.18	0.15	4.6
143	0.30	0.33	0.27	> 37
144	0.15	0.16	0.14	
145	0.14	0.18	0.19	> 37
146	0.15	0.19	0.20	
147	0.13	0.14	0.12	
148	0.27	0.22	0.16	4.1
149	0.03	0.036	0.039	6.9
150	0.11	0.14	0.12	4.6
151	0.13	0.15	0.16	> 37
152	0.078	0.10	0.11	3.1
153	0.14	0.16	0.13	12
154	0.091	0.12	0.12	> 37

ES 2 651 843 T3

155	0.087	0.08	0.076	11
156	0.049	0.059	0.077	> 37
157	0.077	0.077	0.20	> 37
158	0.082	0.098	0.093	3.3
159	0.046		0.050	6.6
160	0.030		0.052	4.4
161	0.021	0.033	0.024	
162	0.041	0.039	0.042	3.7
163	< 0.011	0.023	0.020	11
164	0.013	0.020	0.013	5.1
165	0.015	0.017	0.023	4.6
166	< 0.011	0.016	0.013	14
167	0.040	0.042	0.045	12
168	0.059	0.071	0.030	11
169	0.071	0.12	0.060	2.6
170	0.015	0.016	0.013	0.63
171	0.14	0.14	0.093	1.5
172	0.097	0.22	0.11	> 37
173	0.058	0.079	0.087	> 37
174	0.052	0.11	0.072	12
175	0.034	0.072	0.037	13
176	0.10	0.12	0.090	> 37
177	0.016		0.030	11
178	0.066	0.068	0.062	32
179	0.095	0.092	0.09	3.9
180	0.083	0.089	0.071	2.4
181	0.034	0.062	0.040	> 37
182	0.046	0.12	0.051	27
183	0.082		0.075	> 24

ES 2 651 843 T3

184	0.029	0.047	0.036	24
185	< 0.037	0.071	0.036	14.2
186	0.069	0.14	0.061	6.1
187	0.027		0.042	33
188	0.031	0.041	0.040	19
189	0.029	0.040	0.033	3.8
190	0.022	0.028	0.025	12
191	0.025	0.069	0.031	10
192	0.039	0.053	0.044	7.1
193	0.055	0.13	0.080	16
194	0.045	0.090	0.065	5.2
195	< 0.011	0.020	0.016	> 37
196	0.19	0.27	0.17	2.8
# denota el ejemplo de referencia				

Table 2: Valores IC50 celulares

Exemplo	MV- 4- 11 GI50 (μ M)	MV- 4- 11 TGI (μ M)	THP- 1 GI50 (μ M)	THP- 1 TGI (μ M)	K- 562 GI50 (μ M)	K- 562 TGI (μ M)	HCS Brd4- NUT IC50 (μ M)
7	0.0711	0.107	0.103	0.191	0.632	> 10	
16	0.0758	0.116	0.101	0.207	0.624	> 10	
18#	3.33	4.04	> 10	> 10	> 10	> 10	
19	0.0258	0.043	0.0746	0.125	0.242	> 10	0.118*
21	0.0223	0.0378	0.0366	0.0687	0.266	> 10	
26	0.204	0.317	0.297	0.772	1.50	> 10	0.698*
27	0.0559	0.158	0.12	0.363	0.463	> 10	
34	0.0828*	0.140*	0.162*	0.321*	0.601*	> 10*	0.202*
35	0.105*	0.2295*	0.239*	0.427*	0.905*	> 10*	
36	0.0534*	0.0927*	0.103*	0.191*	0.430*	> 10*	

ES 2 651 843 T3

44	0.217	0.329	0.308	0.484	0.658	> 10	0.164*
45	0.251	0.373	0.357	0.698	0.994	> 10	
46	0.115	0.166	0.177	0.323	0.37	> 10	
47	0.113	0.158	0.414	0.755	0.709	> 10	
49	0.0241*	0.0394*	0.0290*	0.0603*	0.120*	> 10*	0.0341*
51	0.0519*	0.0883*	0.0725*	0.126*	0.318*	> 10*	0.0764*
52	0.0974	0.156	0.198	0.345	0.424	> 10	0.117*
53	0.249	0.372	0.374	0.685	0.953	> 10	
54	0.458	0.661	0.637	1.43	1.53	> 10	0.490*
55	0.0891	0.123	0.231	0.364	0.400	> 10	0.0541*
56	0.0574	0.0981	0.0702	0.124	0.265	> 10	
57	0.0695	0.109	0.117	0.24	0.48	> 10	
58	0.0944	0.157	0.189	0.38	1.14	> 10	
59	0.22	0.325	0.317	0.598	1.25	> 10	
60	0.0869	0.154	0.166	0.302	0.456	> 10	
61#	0.948	1.09	2.43	> 10	> 10	> 10	
62	0.0584	0.105	0.0977	0.174	0.316	> 10	
63	0.0258	0.0509	0.0619	0.115	0.314	> 10	
64	0.0276	0.0423	0.0648	0.113	0.292	> 10	
65	0.0675	0.109	0.121	0.217	0.554	> 10	
66	0.0677	0.106	0.126	0.248	0.908	> 10	
67	0.00855	0.0196	0.0203	0.0385	0.0474	> 10	
68	0.0301	0.0692	0.0477	0.117	0.157	> 10	
69	0.0274	0.0466	0.0442	0.0983	0.135	> 10	
70	0.00902	0.0131	0.0122	0.0305	0.0608	> 10	0.0114
71	0.0666	0.103	0.0756	0.178	0.345	> 10	
72	0.100	0.164	0.223	0.408	0.766	> 10	0.141
73	3.02	4.40	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
74	0.0958	0.103	0.142	0.327	0.459	> 10	0.0442

ES 2 651 843 T3

75	0.128	0.202	0.368	0.715	1.02	> 10	0.177
76	0.0532	0.107	0.140	0.300	0.339	> 10	0.106
77	0.0888	0.132	0.178	0.370	0.569	> 10	0.0995
78	0.052	0.0855	0.0854	0.223	0.392	> 10	0.0395
79	0.348	0.42	0.255	0.461	0.92	> 10	0.15
80	0.356	0.472	0.354	1.03	0.868	> 10	0.178
81	0.0956	0.13	0.261	0.422	0.883	> 10	0.0743
82	0.0948	0.139	0.222	0.406	0.92	> 10	0.0294
83	0.100	0.145	0.164	0.396	0.719	> 10	0.0968
84	0.0583*	0.0980*	0.0869*	0.1625*	0.384*	> 10*	0.0920*
86	0.0346	0.0548	0.0638	0.123	0.229	> 10	0.0384
87	0.0164	0.0288	0.0235	0.0598	0.128	> 10	0.0173
89	0.0465	0.0673	0.0406	0.119	0.442	> 10	0.0443
90	0.0255	0.0436	0.051	0.115	0.276	> 10	0.0450
91	0.633	0.978	0.908	1.44	2.68	> 10	0.736
92	0.0109	0.0175	0.0192	0.0395	0.065	> 10	0.00701
93	0.0135	0.0226	0.0264	0.0518	0.08	> 10	0.0179
94	0.0195	0.0318	0.0344	0.0765	0.0969	> 10	0.0219
95	0.140	0.270	0.245	0.411	0.868	> 10	0.191
96	0.894	1.24	1.26	2.55	5.90	> 10	2.01
97	0.0680	0.120	0.164	0.274	0.684	> 10	0.145
99#	2.00	4.31	2.84	> 10	> 10	> 10	8.86
100	0.0405	0.0582	0.0880	0.153	0.264	> 10	0.0421
101	0.0257	0.0447	0.0530	0.102	0.261	> 10	0.0661
102	0.0875	0.141	0.140	0.304	0.653	> 10	0.23
103#	3.59	6.54	7.29	> 10	> 10	> 10	> 10
104	0.00997	0.0191	0.0262	0.0450	0.0576	> 10	0.0113
105	0.102	0.164	0.188	0.335	0.729	> 10	0.0986
106#	0.649	1.48	2.11	4.68	4.06	> 10	2.24

ES 2 651 843 T3

107	0.00728	0.0113	0.00818	0.0199	0.0379	> 10	0.00290
108	0.267	0.445	0.397	0.832	1.51	> 10	0.635
109	0.0186	0.0381	0.0398	0.0904	0.269	> 10	0.0438
110	0.00525	0.0102	0.0106	0.0198	0.0503	> 10	0.00642
111	0.0162	0.0306	0.0220	0.0484	0.177	> 10	0.0343
112#	0.758	1.21	1.28	3.17	2.81	> 10	3.35
113	0.0840	0.127	0.112	0.234	0.511	> 10	0.151
114	0.0204	0.0443	0.0304	0.0765	0.187	> 10	0.0232
115	0.0224*	0.0482*	0.0348*	0.0712*	0.142*	> 10*	0.0397*
116	0.0125	0.0301	0.0188	0.0354	0.0812	> 10	0.0270
117	0.0186	0.0391	0.0318	0.0671	0.150	> 10	0.0243
118#	1.64	3.35	3.16	> 10	> 10	> 10	> 10
119	0.00615	0.0116	0.00945	0.0226	0.0620	> 10	0.0125
120	0.0557	0.106	0.0792	0.165	0.402	> 10	0.0654
121#	0.830	1.23	2.11	5.03	9.71	> 10	6.11
122	0.00341*	0.00842*	0.00432*	0.0107*	0.0241*	> 10*	0.00730*
123#	2.87*	5.81*	5.88*	> 10*	9.40*	> 10*	8.91*
124#	0.296*	0.730*	0.695*	1.54	2.52*	> 10*	1.73*
125	0.0187	0.0399	0.0258	0.0473	0.101	> 10	0.0323
126	0.404*	0.682*	0.576*	1.15*	4.15*	> 10*	0.587*
127#	2.26	4.49	4.23	> 10	> 10	> 10	> 10
128	0.0345	0.0734	0.0646	0.107	0.183	> 10	0.0533
129	0.0145*	0.0290*	0.0226*	0.0429*	0.0989*	> 10*	0.0310*
130	0.0161	0.0267	0.0357	0.0813	0.195	> 10	0.0139
131	0.0245	0.0405	0.0597	0.119	0.215	> 10	0.0277
132	0.0523	0.0995	0.107	0.233	0.427	> 10	0.0686
133	0.069	0.102	0.166	0.327	0.451	> 10	0.0647
134	0.117	0.187	0.161	0.291	0.574	> 10	0.0922
135	0.0799	0.126	0.0861	0.2	0.616	> 10	0.0934

ES 2 651 843 T3

136	0.0282	0.041	0.0802	0.186	0.335	> 10	0.0928
137	0.0231	0.0421	0.064	0.116	0.248	> 10	0.0577
138	0.251	0.353	0.904	1.51	2.06	> 10	0.845
139	0.0729	0.107	0.19	0.399	0.591	> 10	0.366
140	0.106	0.154	0.392	0.925	1.37	> 10	0.435
141	0.136	0.222	0.281	0.527	1.19	> 10	0.231
142	0.0793	0.121	0.239	0.448	0.712	> 10	0.149
143	0.086	0.116	0.3	0.621	1.2	> 10	0.206
144	0.0598	0.107	0.214	0.361	0.432	> 10	0.134
145	0.0499	0.093	0.176	0.335	0.875	> 10	0.108
146	0.0392	0.0546	0.15	0.283	0.314	> 10	0.091
147	0.067	0.1	0.157	0.365	0.792	> 10	0.0731
148	0.0817	0.114	0.157	0.372	1.13	> 10	0.118
149	0.02805*	0.0505*	0.06885*	0.138*	0.3475*	> 10*	0.0353
150	0.0555*	0.08635*	0.1007*	0.2115*	0.4055*	> 10*	0.0278
151	0.226	0.368	0.778	1.33	2.61	> 10	0.554
152	0.4385*	0.8005*	2.605*	3.995*	4.33*	> 10*	1.35
153	0.115	0.161	0.229	0.515	0.925	> 10	0.15
154	0.05905*	0.11155*	0.243*	0.5385*	0.9555*	> 10*	0.208
155	0.0734*	0.1165*	0.12045*	0.305*	0.6385*	> 10*	0.106
156	0.03565*	0.05795*	0.0696*	0.143*	0.3745*	> 10*	0.0433
157	0.04995*	0.08335*	0.158*	0.312*	0.534*	> 10*	0.0997
158	0.0266*	0.04505*	0.1425*	0.298*	0.4845*	> 10*	0.103
159	0.04*	0.0812*	0.03695*	0.0855*	0.1165*	> 10*	
160	0.06615*	0.1025*	0.0561*	0.10655*	0.4255*	> 10*	
161	0.0661	0.102	0.0785	0.152	0.352	> 10	0.0401
162	0.0418*	0.0903*	0.0546*	0.173*	0.2445*	> 10*	
163	0.01028*	0.02195*	0.0175*	0.04605*	0.07975*	> 10*	
164	0.00769*	0.01185*	0.0096*	0.0173*	0.0982*	> 10*	0.004915*

ES 2 651 843 T3

165	0.0217*	0.03955*	0.0383*	0.0921*	0.1905*	> 10*	
166	0.009385*	0.02625*	0.01715*	0.05395*	0.0946*	> 10*	
167	0.0276*	0.0433*	0.0596*	0.117*	0.2945*	> 10*	0.0333
168	0.0241*	0.04035*	0.03545*	0.0949*	0.10495*	> 10*	
169	0.0311*	0.0576*	0.05045*	0.121*	0.2755*	> 10*	
170	0.00766*	0.01595*	0.01345*	0.03315*	0.04845*	> 10*	
171	0.09375*	0.174*	0.11835*	0.2975*	0.442*	> 10*	
172	0.1755*	0.323*	0.254*	0.782*	1.077*	> 10*	
173	0.0571*	0.139*	0.0916*	0.2825*	0.3275*	> 10*	
174	0.0267*	0.0588*	0.04375*	0.105*	0.1575*	> 10*	
175	0.04225*	0.08675*	0.06625*	0.1305*	0.1915*	> 10*	
176	0.0303*	0.06315*	0.0556*	0.106*	0.145*	> 10*	
177	0.06755*	0.1135*	0.06445*	0.153*	0.331*	> 10*	
178	0.0282*	0.0491*	0.04255*	0.10705*	0.137*	> 10*	
179	0.07735*	0.1205*	0.11235*	0.272*	0.372*	> 10*	
180	0.068*	0.108*	0.08145*	0.186*	0.266*	> 10*	
181	0.04705*	0.0886*	0.0519*	0.1165*	0.16*	> 10*	
182	0.06325*	0.12*	0.08755*	0.2175*	0.2805*	> 10*	
183	0.07605*	0.1255*	0.135*	0.3135*	0.659*	> 10*	
184	0.0596	0.136	0.131	0.337	0.394	> 10	
185	0.0242*	0.0427*	0.03675*	0.0877*	0.136*	> 10*	
186	0.04415*	0.0882*	0.0615*	0.145*	0.2075*	> 10*	
187	0.1442*	0.209*	0.16785*	0.223*	0.655*	> 10*	
189	0.0141*	0.0269*	0.011275*	0.0261*	0.08855*	> 10*	
193	0.058*	0.09855*	0.06615*	0.1415*	0.202*	> 10*	
194	0.0486	0.0936	0.0732	0.174	0.245	> 10	
195	0.02395*	0.04525*	0.0303*	0.08035*	0.12705*	> 10*	
196	0.1435*	0.266*	0.204*	0.53*	0.921*	> 10*	

* Valores de determinaciones independientes n≥2

Combinaciones

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

5

En una realización, el invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

10

En una realización, el invento proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar tabletas, cápsulas y similares.

15

El kit del invento puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit del invento típicamente comprende pautas para administración.

20

En las terapias de combinación del invento, el compuesto del invento y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto del invento y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej.* en el caso de un kit que comprende el compuesto del invento y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de administración; (iii) en los pacientes mismos, *ej.* durante administración secuencial del compuesto del invento y el otro agente terapéutico.

25

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el medicamento es preparado para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la Fórmula (I).

30

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizar en un método de tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el otro agente terapéutico se prepara para administración con un compuesto de la fórmula (I).

35

La invención también proporciona el uso de una Fórmula (I) para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el paciente se ha tratado previamente (*ej.*, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para para tratar una enfermedad o condición mediada por una proteína BET, en donde el paciente se ha tratado previamente (*ej.*, dentro de las 24 horas) con un compuesto de la fórmula.

40

En una realización, el otro agente terapéutico es un agente anti- cáncer.

45

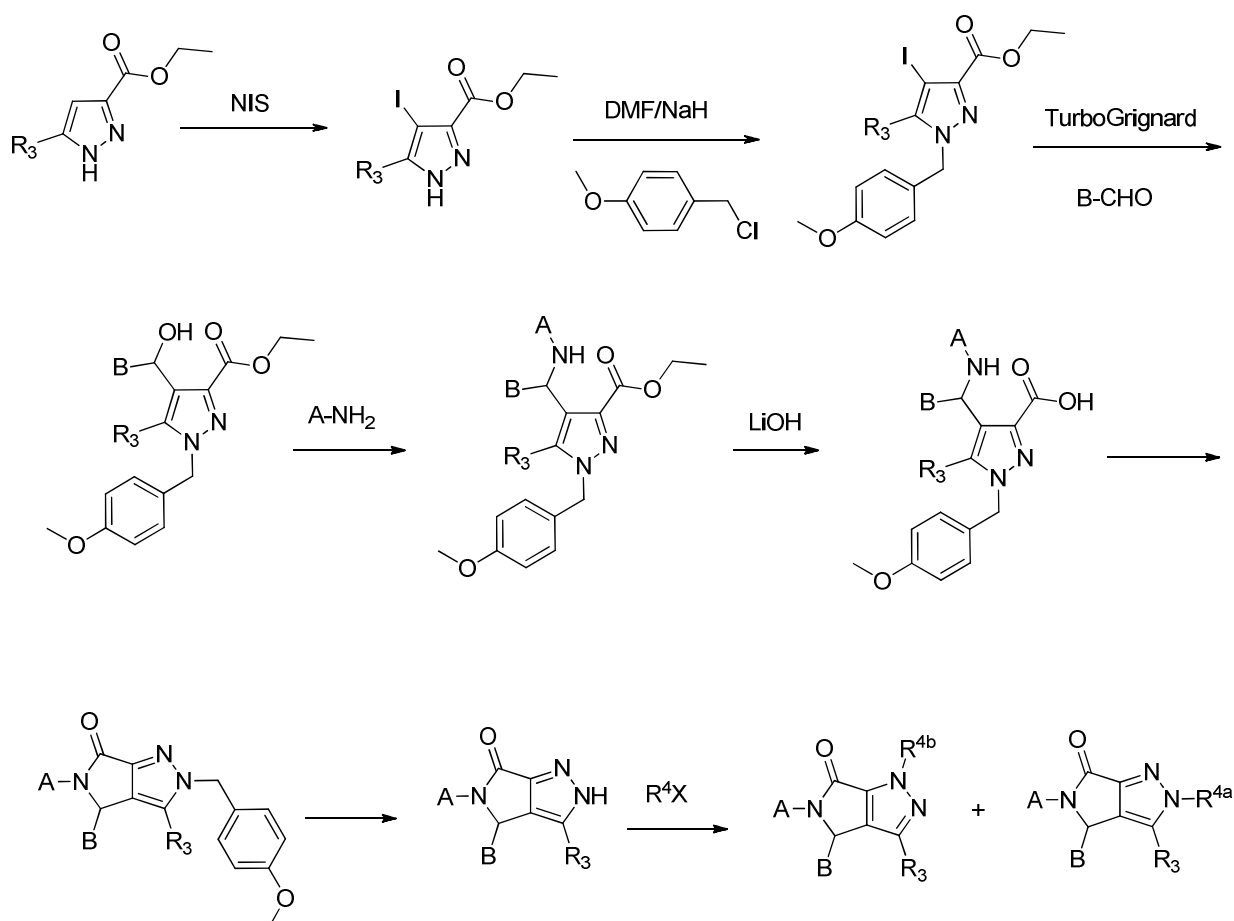
En una realización adicional, el otro agente terapéutico es un modulador de un objetivo en el campo de la epigenética, tales como un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), o un inhibidor de histona metiltransferasa (HMT).

Esquemas genéricos

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los Esquemas proporcionados a continuación.



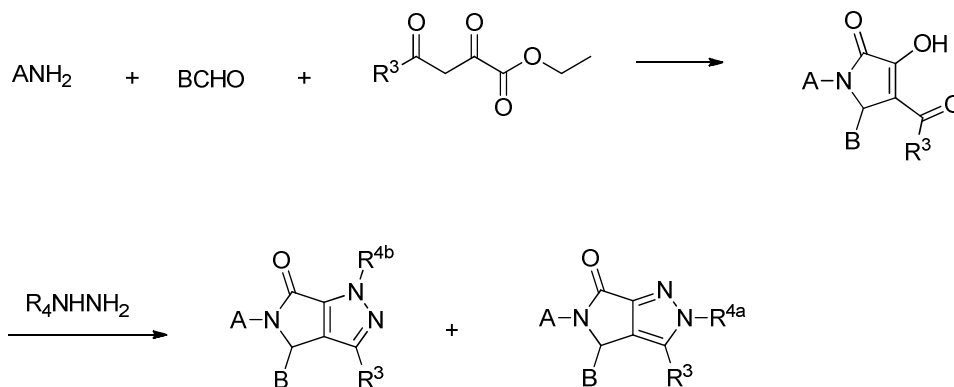
Esquema 1



- El Esquema 1 ilustra un método para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 1). Un 5- alquil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo se hace reaccionar con N- yodosuccinimida (NIS) para proporcionar un derivado de 4- yodo- pirazol cuyo pirazol NH está protegido por desprotonación con hidruro de sodio (NaH) y alquilación con cloruro de 4- metoxi - bencilo . El derivado de yodo resultante puede convertirse en el cloruro de magnesio correspondiente por reacción con solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio 1,3 M en THF (TurboGrignard). Este reactivo organometálico recién hecho se hace reaccionar con un aldehído para generar el correspondiente aducto de alcohol secundario. La conversión del alcohol en un grupo saliente, por ejemplo mesilato, se lleva a cabo por reacción con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base orgánica tal como piridina (junto con una cantidad catalítica de 4- dimetilaminopiridina) o trietilamina. El mesilato puede ser desplazado por reacción con una amina. La ciclación a la lactama puede llevarse a cabo en dos pasos por saponificación inicial del grupo éster por tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido de sodio) en un disolvente tal como cicloalquiléter húmedo o alcohol (por ejemplo dioxano/agua o metanol/agua), a temperatura ambiente. El intermedio amino- ácido liberado obtenido después de la neutralización de la mezcla de reacción con un ácido (tal como un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico), extracción y evaporación hasta sequedad, es entonces ciclado intramolecularmente mediante tratamiento con 1- cloro- N, N, 2 - trimetilpropenilamina a 0 °C. La desprotección de la fracción de pirazol se consigue por tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético (TFA), a 100

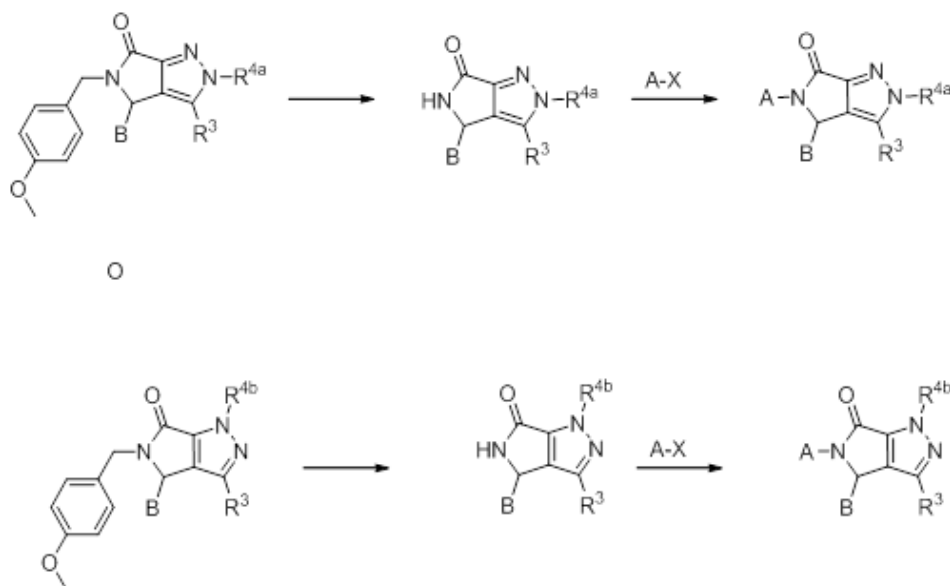
°C bajo irradiación de microondas (ej., Ejemplo 2). La introducción de R4 puede efectuarse mediante tratamiento con NaH en DMF, seguido por alquilación (ej., Ejemplo 3). Alquilo específico (ej., ciclopropilo) y arilo R4 también pueden ser introducidos por la reacción de acoplamiento con un ácido borónico en presencia de cualquiera acetato de cobre (II) y piridina en dicloroetano (ej., Ejemplo 81) o acetato de cobre (II), carbonato de sodio, y 2, 2'- bipyridina en acetonitrilo, a 65- 70 °C (ej., ejemplo 85).

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra una ruta sintética alternativa para preparar los compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 57). Amina, aldehído y dicetoéster se hacen reaccionar en ácido acético a 125 °C. Para R3 = H, 4 - (dimetilamino)- 2-oxobut- 3- enoato de (E)- etilo se utiliza en lugar de la dicetoéster (por ejemplo, Ejemplo 34). El intermedio resultante 3- hidroxí- 1H- pirrol- 2 (5H)- ona experimenta condensación con la hidrazina deseada generalmente en ácido acético o en una mezcla de etanol y tolueno bajo calentamiento. Las condiciones experimentales modificadas para la etapa de condensación se describen en los Ejemplos 60 y 69.

Esquema 3

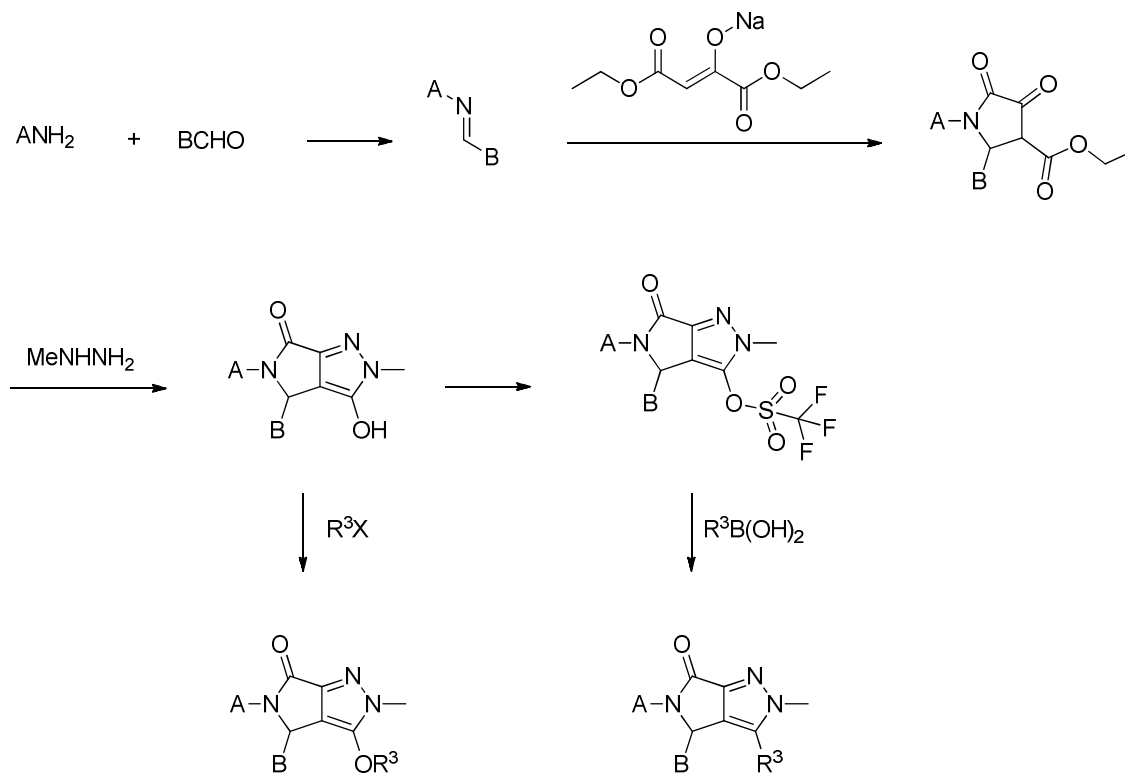


15

El esquema 3 ilustra un método alternativo para introducir A (ej., el Ejemplo 25). Los intermedios 5 - (4- metoxibencil) - 4,5- dihidropirroló [3,4- c] pirazol- 6 (2H) - o 6 (1H)- ona preparados de acuerdo con el método descrito en el Esquema 1 (por ejemplo, el paso 23.8) o 2 (ej., el paso 71.3), se desprotegió por tratamiento con TFA, a 140 ° C bajo irradiación de microondas. Los compuestos resultantes se hacen reaccionar con el haluro AX en presencia de ya sea 1) fosfato

tripotásico, yoduro de cobre (I), y N, N'- dimetiletilendiamina en dioxano, a una temperatura en el intervalo de 100- 120 °C (por ejemplo, Ejemplos 23, 24), o 2) Pd₂(dba)₃, Xantphos, y Cs₂CO₃, en dioxano a 100 °C.

Esquema 4



- 5 El Esquema 4 ilustra un método para preparar compuestos de la invención (por ejemplo, Ejemplo 73). La reacción del aldehído BCHO y la amina ANH₂ en etanol a 85 °C produce la hidrazona correspondiente que se hace reaccionar con la sal de sodio de oxaloacetato dietílico en ácido acético a 110 °C. El intermedio resultante se trata con metilhidrazina de acuerdo con un protocolo que implica: 1) calentamiento de los dos reactivos a 110 °C en una mezcla de disolventes de tolueno y etanol, 2) la eliminación del disolvente por concentración, 3) la dilución del residuo en ácido acético y calentamiento de la mezcla resultante a 100 °C para convertir el intermedio obtenido de la primera etapa en una 3-hidroxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrol- [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona. El grupo hidroxilo puede alquilarse por reacción con NaH en DMF, seguido por la adición de un haluro orgánico (ej., Ejemplos 76, 77). El grupo hidroxilo también se puede convertir en el triflato correspondiente por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y trietilamina en diclorometano. La reacción de acoplamiento del triflato con ácidos borónicos en presencia de un catalizador de paladio y una base (por ejemplo, K₃PO₄) en dioxano a 110 °C permite la introducción de diversos grupos R³.

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

- 20 Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

Métodos sintéticos

- 25 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20- 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos

estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

5 Todos los materiales de partida, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes Y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son bien sea comercialmente disponibles o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto común en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto normal en la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

	aq.	acuoso
10	Ar	argón
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	salmuera	Solución de cloruro de sodio saturado (a temperatura ambiente)
	br. s	singulete amplio
	CAN	Nitrato de amonio cérico
15	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CH ₃ CN	acetonitrilo
	CPS	En 1 L de agua: 10 g de Ce(SO ₄) ₂ *4H ₂ O, 25 g de ácido fosfomolibdico y 60 ml de ácido sulfúrico 100%
	d	doblete
20	DBU	1,8- Diazabicyclo[5.4.0]undec- 7- eno
	DIEA	diisopropiletilamina
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DMAP	4- dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> - dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDCI	Carbodiimida de 1- [3- (dimetilamino)propil]- 3- etilo
	eq.	equivalente
	ESI- MS	Espectrometría de masas por electrospray
	Et	etilo
30	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h o hr	Horas (s)
	H ₂ O	agua

	HATU	O- (7- azabenzotriazol- 1- il)- N,N,N',N'- tetrametiluronio-hexaflúorofosfato
	HCl	Cloruro de hidrógeno
	HOBt	1- hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
5	iPrOH	propan- 2- ol
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	K ₃ PO ₄	Fosfato potásico
	m	multiplete
	Me	metilo
10	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minuto(s)
	mL	mililitros(s)
	MS	espectrometría de masas
15	Ms ₂ O	Anhídrido de metanosulfónico
	MW	microondas
	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaOAc	acetato de sodio
20	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
25	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Ph	fenilo
	PPU	propil- piridil- urea
	R _f	Relación de frentes
	rt (o RT)	temperatura ambiente
30	s	singulete

scCO ₂	dioxido de carbono supercrítico
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
t	tripleta
t _R	tiempo de retención
5 TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TurboGrignard	solución 1.3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en THF
10 Xantphos	4,5- Bis(difenilfosfino)- 9,9- dimetilxanteno
XthalFluor- E	Etanaminio, <i>N</i> -(difluoro-λ ⁴ - sulfanilideno)- <i>N</i> -etilo- , tetrafluórborato (1-) (1:1)

Métodos HPLC:

15 HPLC 1: Columna: Nucleosil 100- 3 C18 HD, 4,6 x 70 mm. Flujo: 1 mL/min. Temperatura de Columna: 30°C. Gradiente: 20% a 100% B en 5 min, 100% B durante 1.5 min, 100% a 20% B en 0.5 min; A = 0,1% TFA en agua, B = 0,1% TFA en acetonitrilo

Méodos LC- MS.

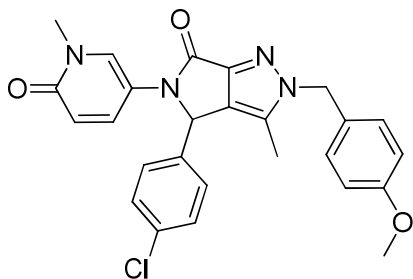
LC- MS 1:

20 Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 μm, 2.1 x 50 mm, horno a 50°C. Flujo: 1,2 mL/min. Gradiente: 2% a 98% B en 1,40 min, luego 98% B durante 0,40 min, 98% a 2% B en 0,10 min, 2% B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masas: 100- 1600 Da.

LC- MS 2:

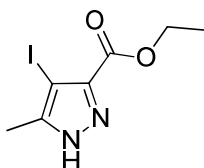
25 Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 μm, 2.1 x 50 mm, horno a 60°C. Flujo: 1,0 mL/min. Gradiente: 5% a 98% B en 1,40 min, luego 98% B durante 0,40 min, 98% a 5% B en 0,10 min, 5% B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04% Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masas: 100- 1200 Da.

Ejemplo 1: 4-(4- clorofenil)- 2- (4- metoxibencil)- 3- metil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



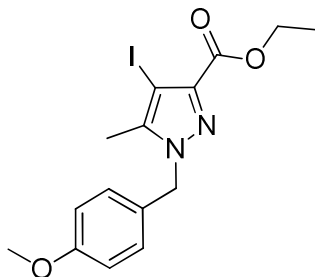
A una solución agitada de ácido 4-((-clorofenil)(1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 1.5) (125 mg, 0.24 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) bajo argón se añadió 1- cloro- N,N,2-trimetil- 1- propenilamina (0.047 mL, 0.355 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/ MeOH 0,5- 3,5%) para proporcionar el producto del título (92 mg, 0.194 mmol, rendimiento 76%) como un sólido verdoso. t_R: 4.32 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 475 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

10 Paso 1.1: 4- yodo- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



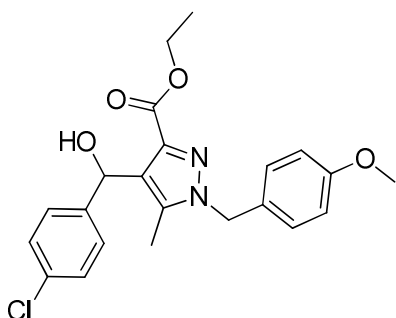
A una solución agitada de 3- metilpirazol- 5- carboxilato de etilo (3.11 g, 20.17 mmol) en DMF (50 ml) bajo Ar a 0 °C se añadió NIS (5.90 g, 26.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó 20 h a temperatura ambiente y se inactivó con 500 ml de agua. El precipitado resultante se recolectó para proporcionar el producto del título (5.61 g, 20.03 mmol, rendimiento 99%) como un sólido blanco. t_R: 3.75 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC- MS 2); ESI- MS: 281 [M+H]⁺ (LC- MS 2)

Paso 1.2: 4- yodo- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo

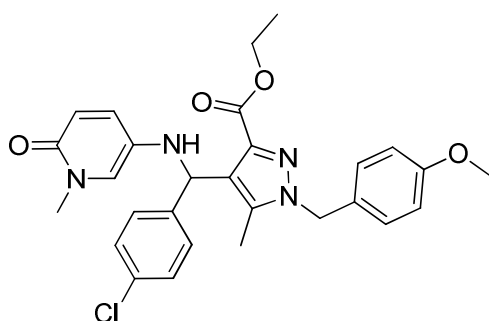


A una solución agitada de 4- yodo- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 1.1) (7.60 g, 27.1 mmol) en DMF (50 ml) bajo Ar se añadió NaH (1.302 g, 32.6 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió cloruro de 4- metoxifenilo (3.70 ml, 27.1 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 40%) para proporcionar el producto del título (6.23 g, 15.57 mmol, rendimiento 57%) como un aceite incoloro. t_R: 5.24 min (HPLC 1); t_R: 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 401 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 1.3: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo

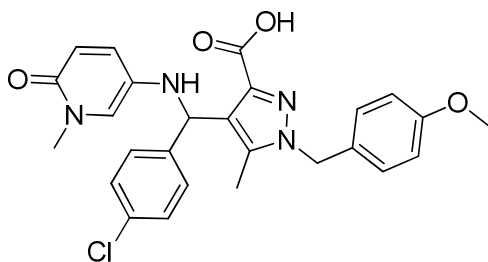


- A una solución agitada de 4- yodo- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 1.2) (6.23 g, 15.57 mmol) en THF (100 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (15.57 ml, 20.24 mmol) a - 10 °C. Después de 15 min, se añadió 4- cloro- benzaldehído (2.188 g, 15.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (75 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 20-50%) para proporcionar el producto del título (4,50 g, 10,85 mmol, rendimiento 70 %) como un aceite incoloro. t_R : 5.34 min (HPLC 1); t_R : 1.15 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).
- 10 Paso 1.4: 4- ((4- clorofenil)(1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



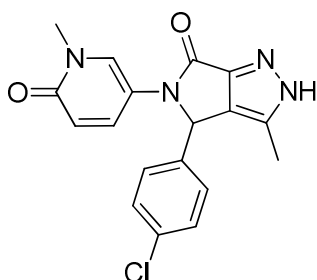
- A una solución agitada de 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 1.3) (423 mg, 1.020 mmoles) y trietilamina (1.42 ml, 10.20 mmol) en CH₂Cl₂ bajo Ar se añadió Ms₂O (355 mg, 2.039 mmol) a - 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. Se añadió sal oxalato de 5- amino- 1- metil- 2 (1H)- piridinona (218 mg, 1,020 mmol) a 30 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/ MeOH 1- 2%) para proporcionar el producto del título (147 mg, 0.282 mmol, rendimiento 28 %) como un sólido verdoso. t_R : 4.68 min (HPLC 1); t_R : 1.06 min (LC- MS 2); ESI- MS: 521 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.56 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).
- 20

Paso 1.5: Ácido 4- ((4- clorofenil)(1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico.



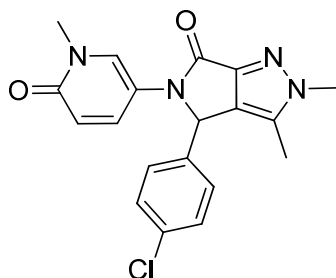
- 5 En un matraz de 25 ml se introdujo 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 1.4) (140 mg, 0.269 mmol) y LiOH · H₂O (33.8 mg, 0.806 mmol) en dioxano (2.5 ml) y H₂O (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 0.5 N (50 ml), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 N HCl, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto del título (128 mg, 0.260 mmol, rendimiento 97%) como un sólido verde. t_R: 3.94 min (HPLC 1); t_R: 0.90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

- 10 **Ejemplo 2: 4-(4-clorofenil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona**



- 15 En un matraz MW de 2 - 5 ml se introdujo 4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 1) (85 mg, 0.179 mmol) y TFA (1.379 µl, 17.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 100 °C bajo irradiación de MW, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1-8%) para proporcionar el producto del título (32 mg, 0.090 mmol, rendimiento 50 %) como un sólido blanco. t_R: 3.13 min (HPLC 1); t_R: 0.69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 355 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 6.30 (d, J=9.4 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, J=9.8, 2.74 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=3.1 Hz, 1 H) 13.35 (br. s., 1 H).

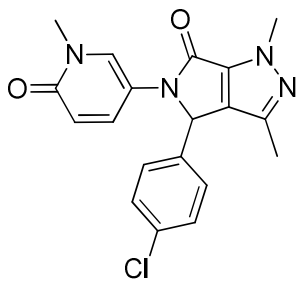
- Ejemplo 3: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona**



A una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 2) (25 mg, 0.070 mmol) en DMF (1 ml) bajo Ar se añadió NaH (3.38 mg, 0.085 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió MeI (6.61 μ l, 0.106 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ solución, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson GX-281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml/min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = 0.1% de TFA en H₂O, B = CH₃CN; detección: UV) para proporcionar el producto del título (10 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 38%). t_R: 3.39 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC- MS 2); ESI- MS: 369 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.30 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.7 Hz, 1 H). Además del compuesto del título, un segundo producto se aisló durante este proceso de purificación y se describe en el Ejemplo 4.

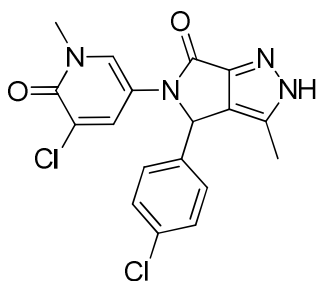
Ejemplo 4: 4- (4- clorofenil)- 1,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15



El producto del título (10 mg, 0.027 mmol, rendimiento del 38%) se obtuvo mediante purificación del material crudo obtenido en el Ejemplo 3 mediante HPLC preparativa (Gilson GX- 281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml/min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = 0.1% de TFA en H₂O, B = CH₃CN; detección: UV) para proporcionar el producto del título. t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.79 min (LC- MS 2); ESI- MS: 369 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 6.31 (d, J=9.4 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.41 (dd, J=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 5: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

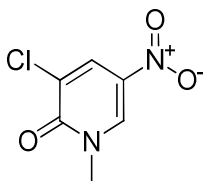


25

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (4- metoxibencil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 5.5). t_R: 3.55 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389/391 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 13.38 (s, 1 H).

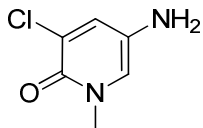
30

Paso 5.1: 3- cloro- 1- metil- 5- nitropiridin- 2 (1H)- ona

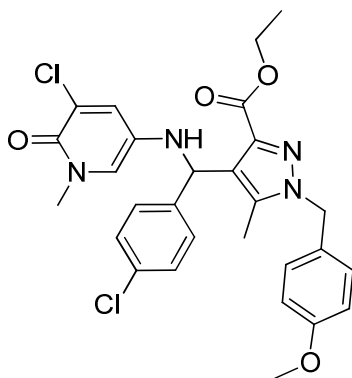


- 5 A una suspensión agitada de 3- cloro- 2- hidroxí- 5- nitropiridina (10 g, 57.3 mmol) y K_2CO_3 (15.84 g, 115 mmoles) en DMF (100 ml) bajo Ar se añadió MeI (5.37 ml, 86 mmoles) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporó para proporcionar el producto del título (10.38 g, 55.0 mmol, rendimiento 96%) como un sólido amarillo. t_R : 2.90 min (HPLC 1).

Step 5.2: 5- amino- 3- cloro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- ona

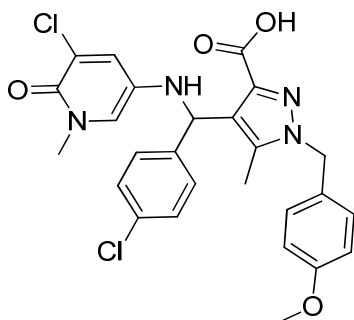


- 10 A una solución agitada de 3- cloro- 1- metil- 5- nitropiridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.1) (10.38 g, 55.0 mmoles), EtOH (200 mL) y NH_4Cl (79 ml, 550 mmol) se añadió hierro (9.22 g, 165 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 85 °C, se filtró a través de una almohadilla de celite, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2- 10%) para proporcionar el producto del título (6.77 g, 42.7 mmol, rendimiento 78%) como un sólido negro. t_R : 0.29 min (LC- MS 1); ESI- MS: 159 $[M+H]^+$ (LC- MS 1); R_f = 0.28 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).
- 15 Paso 5.3: 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- ilamino) (4- clorofenil) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



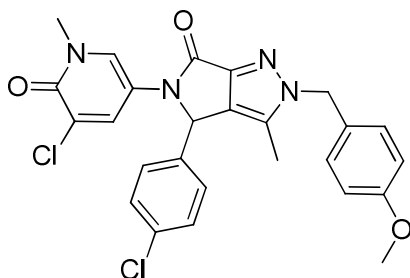
- 20 El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito en el paso 1.4 utilizando 5- amino- 3- cloro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.2). t_R : 5,14 min (HPLC 1); t_R : 1.14 min (LC- MS 2); ESI- MS: 555/557 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.37 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Step 5.4: Ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



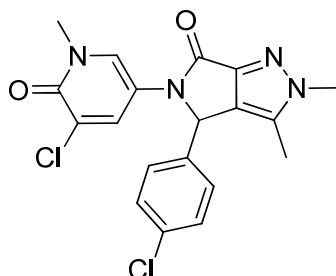
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 5.3). t_R : 4.35 min (HPLC 1); t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 527/529 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

- 5 Paso 5.5: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (4- metoxibencil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

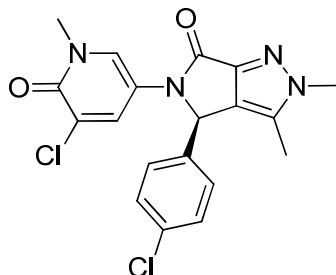


- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 5.4). t_R : 4.74 min (HPLC 1); t_R : 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 509/511 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.64 (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1).

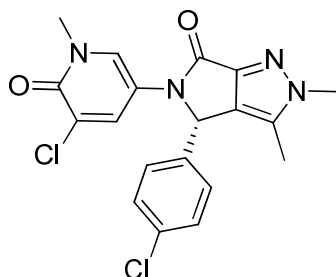
Ejemplo 6: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



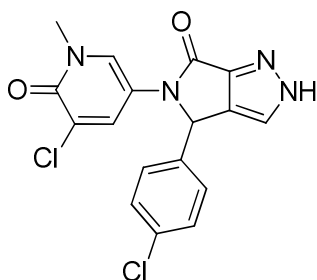
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 5). Después del tratamiento, el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH 0,5- 2,5%) para proporcionar el producto del título. t_R : 3.83 min (HPLC 1); t_R : 0.84 min (LC- MS 2); ESI- MS: 403/405 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.43 (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 - 7.39 (m, 2 H) 7.91 (d, J =2.7 Hz, 1 H) 7.95 (d, J =2.7 Hz, 1 H).
- 20

Ejemplo 7: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

- 5 El compuesto del título (40 mg, 0.099 mmol, rendimiento del 33.3%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 60: 40 (isocrático); flujo: 80 ml/min; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 6) (120 mg, 0.298 mmol) y la trituración del residuo resultante en Et₂O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC- MS 2);
- 10 ESI- MS: 403/405 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

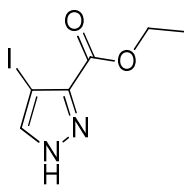
Ejemplo de Referencia 8: (S)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

- 15 El compuesto del título (43 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 36 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99%) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 60: 40 (isocrático); flujo: 80 ml/min; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 6) (120 mg, 0.298 mmol) y la trituración del residuo resultante en Et₂O. t_R: 3.82 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC- MS 2); ESI- MS: 403/405 [M+H]⁺ (LC- MS 2).
- 20 **Ejemplo 9: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 4,5- dihidrol- pirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



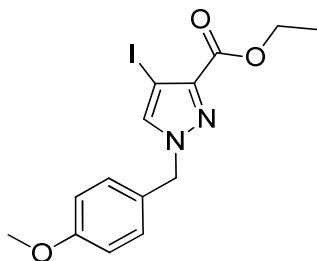
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (4- metoxibencil)- 4,5- dihidropirroló[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 9,6). t_R : 3.39 min (HPLC 1); t_R : 0.74 min (LC- MS 2); ESI- MS: 375/377 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 3.44 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.24 (d, J =8.6 Hz, 2 H) 7.35 (d, J =8.6 Hz, 2 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 1 H) 7.94 - 7.97 (m, 1 H) 13.70 (br. s, 1 H).

Paso 9.1: 4- yodo- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



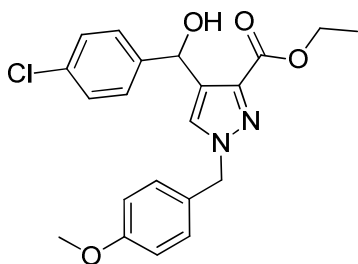
Se añadió NIS (8.83 g, 39.2 mmol) y TFA (0.825 ml, 10,70 mmol) a una solución agitada de 1H pirazol- 5- carboxilato de etilo (5 g, 35.7 mmol) en CH₃CN (120 ml) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 10- 50%) para proporcionar el producto del título (8.31 g, 31.2 mmol, rendimiento 88%) como un sólido blanco. t_R : 3.47 min (HPLC 1); t_R : 0.72 min (LC- MS 2); ESI- MS: 267 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.55 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 9.2: 4- yodo- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



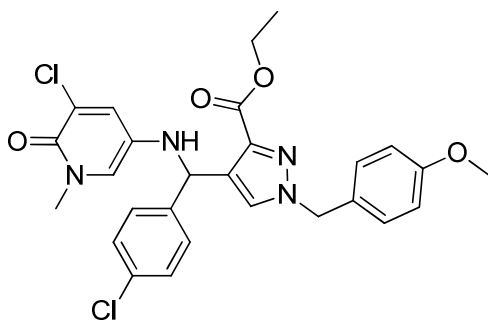
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.2 utilizando acetato de 4- yodo- 1H- pirazol- 3- carboxilato de metilo (Etapa 9.1). t_R : 5.01 min (HPLC 1); t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 387 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.86 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 9.3: 4- ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



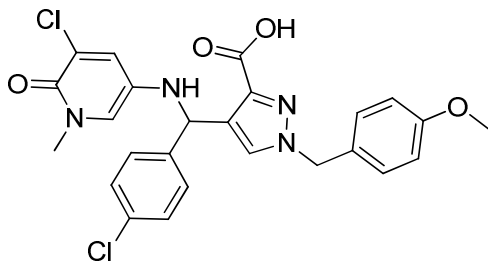
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4- yodo- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 9.2). t_R : 5.05 min (HPLC 1); t_R : 1.10 min (LC- MS 2); ESI- MS: 401 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.42 (hexane/EtOAc 1:1).

- 5 Paso 9.4: 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino) (4- clorofenil) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



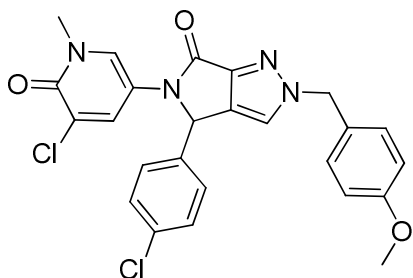
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 9.3) y 5- amino- 3- cloro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- uno (paso 5.2). t_R : 4.91 min (HPLC 1); t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 541/543 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2 /MeOH 9:1).

Paso 9.5: Ácido 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico



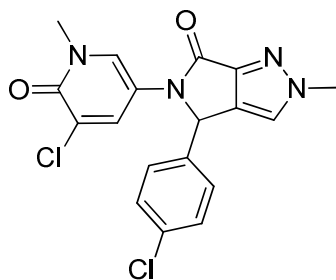
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 9,4). t_R : 4.19 min (HPLC 1); t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 513/515 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Paso 9.6: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (4- metoxibencil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



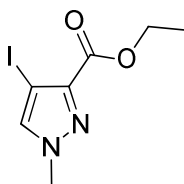
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 9.5). t_R : 4.58 min (HPLC 1); t_R : 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 495/497 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.55 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Ejemplo 10: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 10.4). t_R : 3.65 min (HPLC 1); t_R : 0.82 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389/391 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.56 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.45 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H).

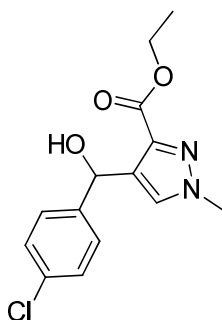
Paso 10.1: 4- yodo- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



15

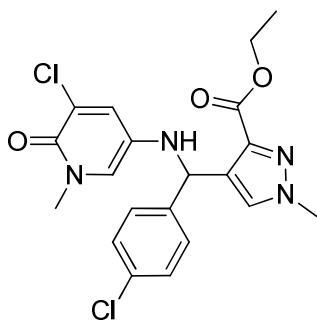
20 A una solución agitada de 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (5 g, 32.4 mmol) en CH_3CN (200 ml) bajo Ar se añadió I_2 (4.94 g, 19.46 mmol) y después de 5 min CAN (10.67 g, 19.46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, se concentró, se inactivó con un 10% de solución acuosa. $Na_2S_2O_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 25- 45%) para proporcionar el producto del título (9,04 g, 32,3 mmol, rendimiento 100 %) como un sólido blanco. t_R : 3.78 min (HPLC 1); t_R : 0.80 min (LC- MS 2); ESI- MS: 281 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 10.2: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



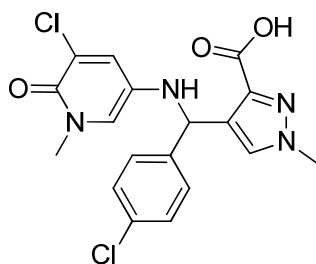
A una solución agitada de 4- yodo- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 10.1) (2 g, 7.14 mmoles) en THF (40 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (5.77 ml, 7.50 mmol) a - 10 °C. Después de 30 min, se añadió 4- cloro- benzaldehído (1.004 g, 7.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 35- 55%) para proporcionar el producto del título (1,73 g, 5,87 mmol, rendimiento 82 %) como un aceite incoloro. t_R : 4.10 min (HPLC 1); t_R : 0.89 min (LC- MS 2); ESI- MS: 277/279 [M- 18] (LC- MS 2); R_f = 0.15 (hexane/EtOAc 1:1).

10 Paso 10.3: 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- ilamino) (4- clorofenil) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



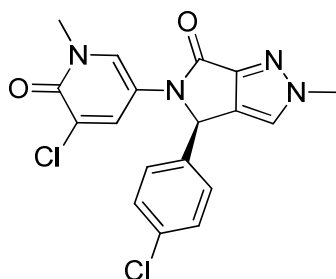
A una solución agitada de 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 10.2) (346 mg, 1.174 mmol) y trietilamina (0.818 ml, 5.87 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) bajo Ar se añadió Ms₂O (409 mg, 2.348 mmol) a - 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. 5- amino- 3- cloro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.2) (186 mg, 1.174 mmol) se añadió a 30 °C. Después de 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 3,5%) para proporcionar el producto del título (110 mg, 0.253 mmol, rendimiento 21%) como un sólido negro. t_R : 4.15 min (HPLC 1); t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 435/437 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 10.4: Ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1- 1H- pirazol- 3- carboxílico



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 10,3). t_R : 3.36 min (HPLC 1); t_R : 0.77 min (LC- MS 2); ESI- MS: 407/409 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

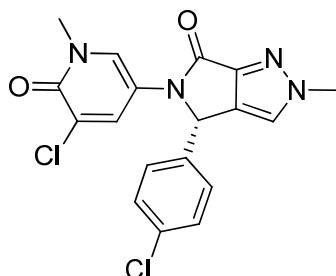
5 **Ejemplo 11: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



El compuesto del título (18.5 mg, 0.048 mmol, rendimiento del 41 %) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99,5\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/EtOH$ 70: 30 (isocrático); flujo: 90 ml/min; detección UV: 215 nm) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R : 3.66 min (HPLC 1); t_R : 0.81 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389/391 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo de Referencia 12: (S)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15

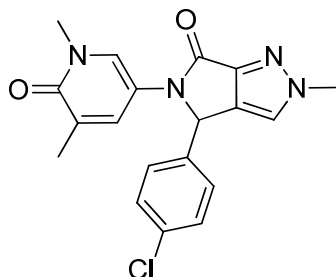


El compuesto del título (18 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 40.0%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99,5\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC- PicLab- Prep 100; columna: Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/etanol$ 70:30 (isocrático); flujo: 90 ml/min; detección UV: 215 nm) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 10) (45 mg, 0.116 mmol). t_R : 3.69 min (HPLC 1); t_R : 0.81 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389/391 $[M+H]^+$ (LC-

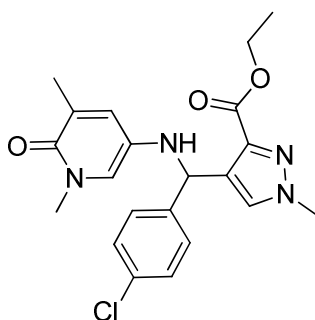
20

MS 2).

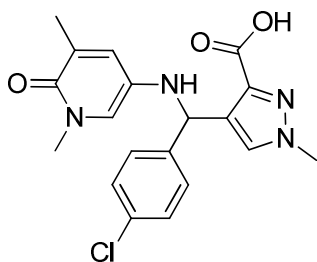
Ejemplo 13: 4- ((4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 13.2). t_R : 3.44 min (HPLC 1); t_R : 0.77 min (LC- MS 2); ESI- MS: 369 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.22 (d, J =8.6 Hz, 2 H) 7.38 (d, J =8.6 Hz, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H).
- 10 Paso 13.1: 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo

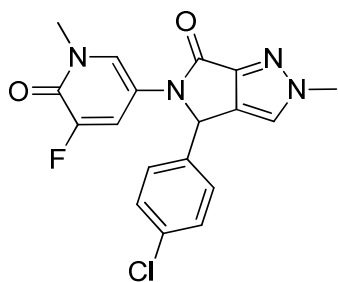


- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4- ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 10.2) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- uno (paso 20.2). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Gilson GX- 281; columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 micras; flujo: 30 ml/min; gradiente: 5% a 100% de B en 20 min; A = TFA al 0.1% en H₂O, B = CH₃CN; detección: UV). t_R : 3.91 min (HPLC 1); t_R : 0.90 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).
- 20 Paso 13.2: Ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



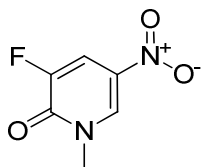
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1,5 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 13.1). t_R : 3.12 min (HPLC 1); t_R : 0.71 min (LC- MS 2); ESI- MS: 387 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

5 **Ejemplo 14: 4- (4- clorofenil)- 5- (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5-clorofenil)(5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 14,4). t_R : La trituración en Et₂O se hizo después de la purificación sobre gel de sílice. t_R : 3.46 min (HPLC 1); t_R : 0.76 min (LC- MS 2); ESI- MS: 373 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.46 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 (d, J =7.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, J =7.3 Hz, 2 H) 7.66 (d, J =11.4 Hz, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 2 H).

Paso 14.1: 3- fluoro- 1- metil- 5- nitropiridin- 2 (1H)- ona

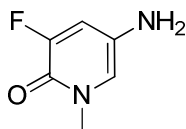


15

A una suspensión agitada de 3- fluoro- 2- hidroxí- 5- nitropiridina (2.03 g, 12.84 mmol) y K₂CO₃ (3.55 g, 25.7 mmoles) en DMF (20 ml) bajo Ar se añadió MeI (1.20 ml, 19.26 mmol) . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂. (2 x 150 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el producto crudo del título (2.06 g, 11.97 mmol, rendimiento 93%) como un sólido amarillo. t_R : 2.22 min (HPLC 1); t_R : 0.49 min (LC- MS 2); ESI- MS: 173 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

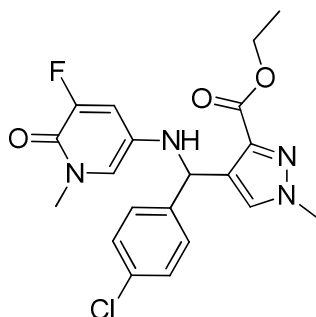
20

Paso 14.2: 5- amino- 3- fluoro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona



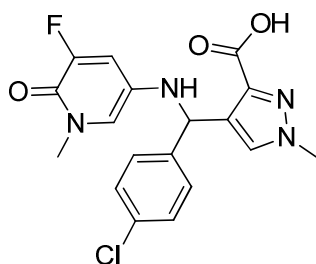
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 5.2 usando 3- fluoro- 1- metil- 5- nitropiridin- 2 (1H)- ona (Paso 14.1). t_R : 0.22 min (LC- MS 2); ESI- MS: 143 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

- 5 Paso 14.3: 4 - ((4- clorofenil) (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



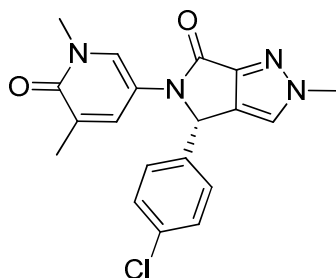
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 5- amino- 3- fluoro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- ona (Paso 14.2). t_R : 3.95 min (HPLC 1); t_R : 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 419 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.51 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 14.4: Ácido 4 - ((4- clorofenil) (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



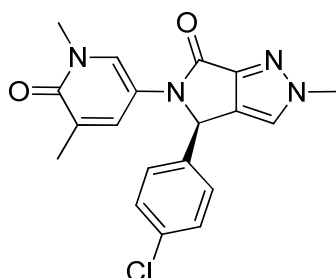
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- clorofenil)(5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 14.3). t_R : 3.22 min (HPLC 1); t_R : 0.71 min (LC- MS 2); ESI- MS: 391 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo de Referencia 15: (S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

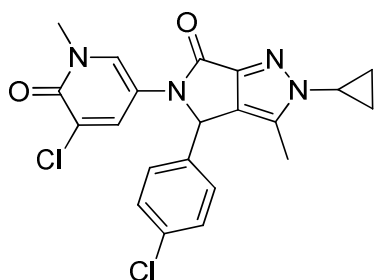


- 5 El compuesto del título (80 mg, 0.217 mmol, rendimiento del 58%) se obtuvo como un sólido blanco después de una cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC- 100 MS; columna: Novartis OD- I 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 25% - 35% en 6 de 8 min; flujo: 100 ml/min; detección UV: 250 nm y la detección de MS: SIR, ESI +) de la mezcla racémica de 4 - (4- clorofenil) - 5 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona (Ejemplo 13) (430 mg, 1.166 mmol), seguido de una segunda cromatografía quiral preparativa (SFC: Thar 100; DIOL columna, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 22% de B durante 1 min, 22- 27% B en 6 min, 27- 50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50% - 22% de B en 1 min, 22% de B durante 0.5 min; A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min) de (S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona resultante, y por trituración en Et₂O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI- MS: 369 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 16: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

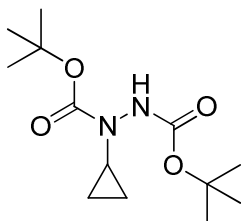


- 15 El compuesto del título (83 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 61,5 %) se obtuvo como un sólido blanco después de una cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC- 100 MS; columna: Novartis OD- I 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 25% - 35% en 6 a 8 min; flujo: 100 ml/min; detección UV: 250 nm y la detección de MS: SIR, ESI +) de la mezcla racémica de 4 - (4- clorofenil) - 5 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona (Ejemplo 13) (430 mg, 1.166 mmol), seguido de una segunda cromatografía quiral preparativa (SFC: Thar 100; DIOL columna, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 120Å; gradiente: 5% de B durante 1 min, 5- 10% B en 6 min, 10- 50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50% - 5% de B en 1 min, 5% de B durante 0.5 min; A: scCO₂, B: MeOH; flujo de 100 ml/min) de resultante (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona y por trituración en Et₂O. t_R: 0.79 min (HPLC 1); ESI- MS: 369 [M+H]⁺ (LC- MS 2).
- 25 **Ejemplo 17: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 17.7). t_R : 4.28 min (HPLC 1); t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429/431 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.56 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.96 - 1.19 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.57 - 3.68 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.89 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H).

Paso 17.1: 1- ciclopropilhidrazina- 1 ,2- dicarboxilato de di- terc- butilo

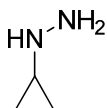


10 A una solución agitada de bromuro de ciclopropil magnesio en THF (104 ml, 52.1 mmoles) en atmósfera de Ar se añadió azodicarboxilato de di- terc- butilo (12 g, 52.1 mmoles) en THF (50 ml) a - 78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada. de NH_4Cl , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2- 10%) para proporcionar el producto del título (11.84 g, 43.5 mmol, rendimiento 83%) como un sólido blanco. R_f = 0.12 (Tinte CPS) (hexano/EtOAc 9:1)

15

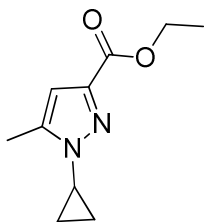
Paso 317.2: ciclopropilhidrazina

Intermedio 17A



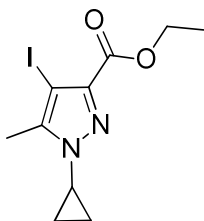
20 Una mezcla de 1- ciclopropilhidrazina- 1 ,2- dicarboxilato de di- terc- butilo (Paso 17.1) (11.84 g, 43.5 mmol) y HCl 4 N en dioxano (109 ml, 435 mmol) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el producto del título (4.90 g, 43.5 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido blanco.

Paso 17.3: 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



5 A una solución agitada de ciclopropilhidrazina (paso 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (30 ml) se añadió 2,4- dioxavalerato de etilo (6.34 ml, 45.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃ solución, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2,5- 30%) para proporcionar el producto del título (3.74 g, 19.26 mmol, rendimiento del 43%). t_R: 3.84 min (HPLC 1); t_R: 0.84 min (LC- MS 2); ESI- MS: 195 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.50 (hexane/EtOAc 1:1).

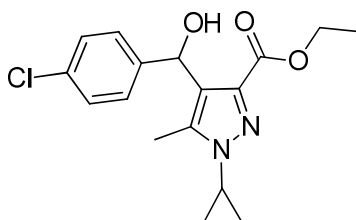
Paso 17.4: 1- ciclopropil- 4- yodo- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



10

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 17.3). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 321 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.69 (hexane/EtOAc 1:1).

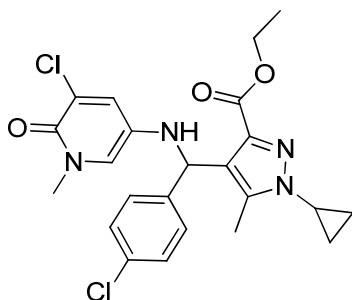
Paso 17.5: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



15

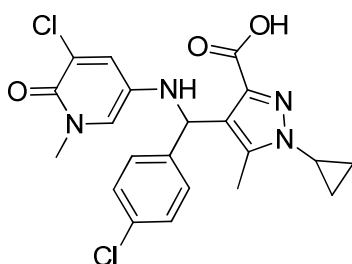
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1- ciclopropil- 4- yodo- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 17.4). t_R: 4.94 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC- MS 2); ESI- MS: 335 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.35 (hexane/EtOAc 1:1).

20 Paso 17.6: 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- ilamino) (4- clorofenil) metil) - 1 -ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



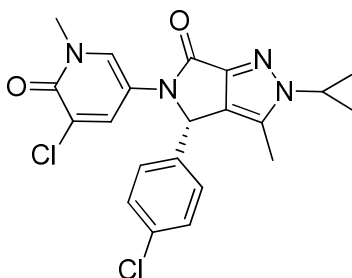
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 -ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 17.5) y 5- amino- 3- cloro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- ona (paso 5.2). t_R : 4.81 min (HPLC 1); t_R : 1.09 min (LC- MS 2); ESI- MS: 475/477 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.52 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Paso 17.7: Ácido 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



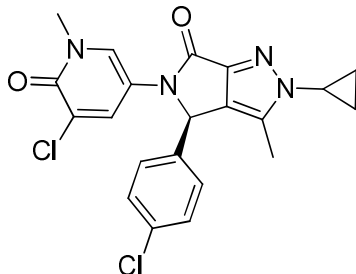
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 17.6). t_R : 3.94 min (HPLC 1); t_R : 0.89 min (LC- MS 2); ESI- MS: 447/449 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo de Referencia 18: (S)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

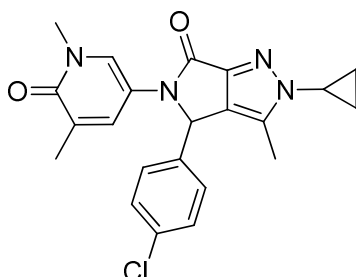


- El compuesto del título (54 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 43.2%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco ($ee > 99.5\%$) después de cromatografía preparativa quiral (Sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD- H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 70:20:10; producto disuelto en MeOH/EtOH (1:2); flujo: 12 ml/min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 17) (125 mg, 0.291 mmol) y la trituración en Et₂O. t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429/431 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo 19: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

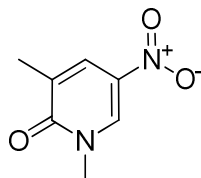


- El compuesto del título (54 mg, 0.126 mmol, rendimiento del 43.2%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco (ee > 99.5 %) después de cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD- H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano/etanol/MeOH 70:20:10; producto disuelto en MeOH/EtOH (1:2); flujo: 12 ml/min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 17) (125 mg, 0.291 mmol) t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429/431 [M+H]⁺ (LC- MS 2).
- 10 **Ejemplo 20: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



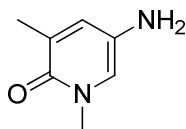
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 20.4). t_R : 4.06 min (HPLC 1); t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 409.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.94 - 1.17 (m, 4 H) 1.91 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.32 - 7.43 (m, 3 H) 7.70 (d, J =2.7Hz, 1 H).
- 15

Paso 20.1: 1,3- dimetil- 5- nitropiridin- 2 (1H)- ona



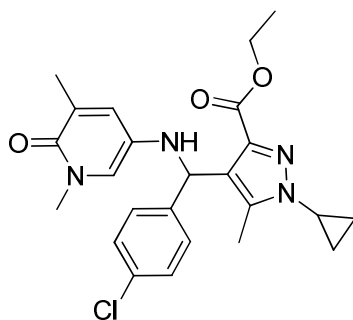
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 5.1 utilizando 3- metil- 5- nitropiridin- 2- ol. La mezcla de reacción se filtró y se secó, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar el producto del título como un polvo amarillo. t_R : 0.59 min (LC- MS 2); ESI- MS: 169 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 20.2: 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



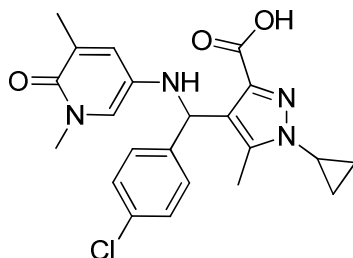
Una mezcla de 1,3-dimetil-5-nitropiridin-2(1H)-ona (paso 20.1) (16.4 g, 98 mmol), Pd/C al 10% (2.0 g), THF (200 ml) y MeOH (200 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (0.1 bar). La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 98/1/1) para proporcionar el producto del título (10.3 g, 70.8 mmol, rendimiento 73%) como un aceite verde. El aceite verde se trituró en éter dietílico para proporcionar un polvo. t_R: 0.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 139 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 20.3: 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



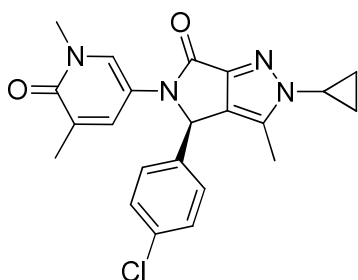
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil)(hidroximetil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 17.5) y 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (paso 20.2). t_R: 4.59 min (HPLC 1); t_R: 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 455 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 20.4: Ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



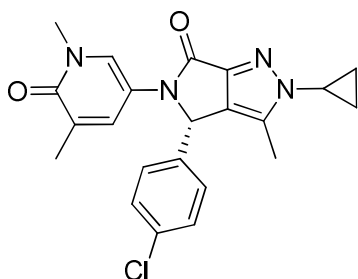
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1,5 utilizando ácido 4-((4-clorofenil)(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)metil)-1-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 20,3). t_R: 3.64 min (HPLC 1); t_R: 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 427 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 21: (R)-4-(4-clorofenil)-5-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



5 El compuesto del título (37 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 30,3 %) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco ($ee > 99.5\%$) después de cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD- H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptano/etanol/MeOH 70:20:10; flujo: 12 ml/min; detección UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 20) (122 mg, 0,298 mmol) y la trituración en Et₂O. t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 409 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

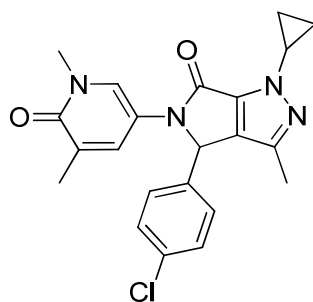
Ejemplo de Referencia 22: (S)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



10

15 El compuesto del título (22 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 18,03%) se obtuvo enantioméricamente puro como un sólido blanco ($ee > 99.5\%$) después de cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 5 μ m, 250 x 4,6 mm; fase móvil: heptane/ethanol/MeOH 70:20:10; flow: 12 mL/min; detection UV: 230 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 20) (122 mg, 0,298 mmol), seguido por cromatografía preparativa quiral (SFC: columna Reprosil 70 NH₂ (250 x 30 mm, 5 micras)- Dr. Maisch; gradiente de 17- 22% en 6 min; flujo: 100 ml/min), y la trituración en Et₂O. t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 409 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

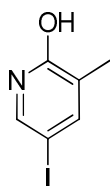
Ejemplo 23: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



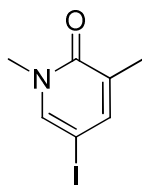
20

- En un vial de tapa rosca de 2 mL se introdujo 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol [3,4-c] pirazol-6(1H)-ona (paso 23.9) (100 mg, 0.348 mmoles), 5-yodo-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (Paso 23.2) (104 mg, 0.417 mmol), fosfato tripotásico (148 mg, 0.695 mmol), cobre (I) yoduro (6.62 mg, 0.035 mmol), N,N'-imetiletilenodiamina (7.48 μ l, 0.070 mmol) y dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 120 °C, se concentró, se diluyó con agua, y extractado con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1-3%) seguido de cristalización del residuo resultante en Et₂O para proporcionar el producto del título (85 mg, 0.208 mmol, rendimiento 69%) como un sólido blanco. *t_R*: 4.22 min (HPLC 1); *t_R*: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 409 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 - 1.15 (m, 2 H) 1.18 - 1.33 (m, 2 H) 1.86 - 2.01 (m, 6 H) 3.39 (br. s., 3 H) 3.75 - 3.90 (m, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) 7.36 - 7.47 (m, 3 H) 7.75 (br. s., 1 H).

Paso 23.1: 5-yodo-3-metil-piridin-2-ol

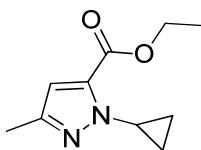


- Se añadió nitrito de sodio (0.708 g, 10.25 mmol) a una mezcla de 5-yodo-3-metil-piridin-2-ilamina (2 g, 8.55 mmoles) y H₂SO₄ (12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 min a 60 °C, se dejó enfriar, y se vertió sobre hielo picado. Se añadió ácido bórico (1.057 g, 17.09 mmol) y la solución se calentó rápidamente a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NH₄OH. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo del título (1.67 g, 7.11 mmol, rendimiento 83%) como un sólido marrón. *t_R*: 2.85 min (HPLC 1); *t_R*: 0.62 min (LC-MS 2); ESI-MS: 236 [M+H]⁺ (LC-MS 2).
- Paso 23.2: 5-yodo-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona



- A una suspensión agitada de 5-yodo-3-metil-piridin-2-ol (Paso 23.1) (1.67 g, 7.11 mmol) y K₂CO₃ (1.964 g, 14.21 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió MeI (0.666 ml, 10.66 mmol) a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 50-65) para proporcionar el producto del título (1.40 g, 5.62 mmol, rendimiento 79%) como un sólido marrón. *t_R*: 3.31 min (HPLC 1); *t_R*: 0.71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 250 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0.31 (hexano/EtOAc 1:1).

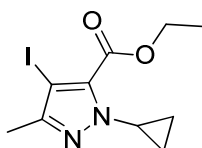
Paso 23.3: 1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



30

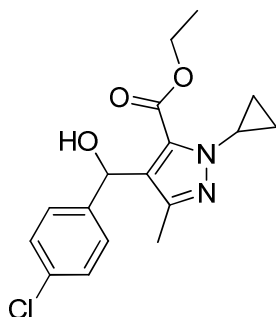
- A una solución agitada de ciclopropilhidrazina (paso 17.2) (4.90 g, 45.1 mmol) en tolueno (30 ml) y EtOH (30 ml) se añadió 2,4- dioxalato de etilo (6.34 ml, 45.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2,5- 30%) para proporcionar el producto del título (3,01 g, 15,50 mmol, rendimiento del 34 %). t_R : 4.70 min (HPLC 1); t_R : 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.33 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 23.4: 1- ciclopropil- 4- yodo- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



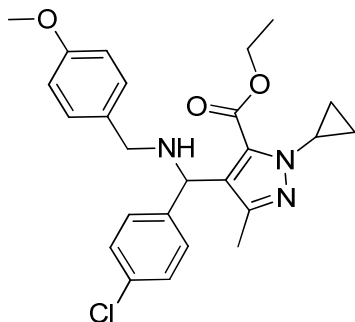
- 10 A una solución agitada de 1- ciclopropil- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 23.3) (3 g, 15.45 mmol) en CH_3CN (80 mL) bajo Ar se añadió I_2 (2.352 g, 9.27 mmol) y después de 5 min CAN (5.08 g, 9.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C, se concentró, se inactivó con una solución acuosa 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2,5- 5%) para proporcionar el producto del título (4.33 g, 13.53 mmol, rendimiento 80%) como un aceite amarillo. t_R : 5.62 min (HPLC 1); t_R : 1.20 min (LC- MS 2); ESI- MS: 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.34 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 23.5: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



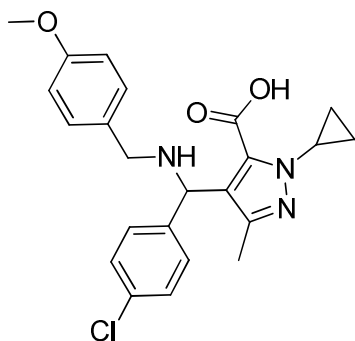
- 20 A una solución agitada de 1- ciclopropil- 4- yodo- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 23.4) (4.33 g, 13.53 mmol) en THF (100 ml) bajo Ar se añadió TurboGrignard (14.88 mmol) a - 10 °C. Después de 15 min, se añadió 4- cloro- benzaldehído (1.901 g, 13.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (75 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 25%) para proporcionar el producto del título (2,12 g, 6,33 mmol, rendimiento 46,8 %) como un aceite incoloro. t_R : 1.16 min (LC- MS 2); ESI- MS: 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.62 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 23.6: 4 - ((4- clorofenil) (metoxibencil)amino) metil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



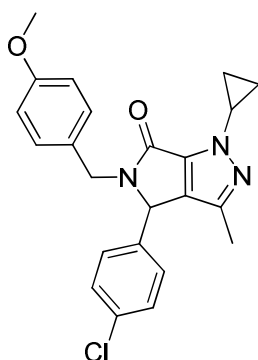
A una solución agitada de 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 23.5) (2.12 g, 6.33 mmol) y trietilamina (4.41 ml, 31.7 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) bajo Ar se añadió Ms₂O (2.206 g, 12.66 mmol) a - 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. 4- metoxibencilamina (0.827 ml, 6.33 mmol) se añadió a 30 °C. Después de 15 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 20%) para proporcionar el producto del título (2.22 g, 4.89 mmol, rendimiento 77%) como un aceite incoloro. t_R: 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 454 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 23.7: Ácido 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil)amino) metil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico



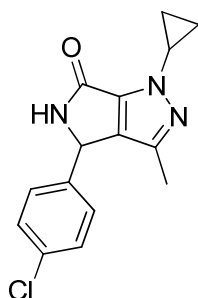
En un matraz de 100 ml se introdujo 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil) amino) metil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 23.6) (2,22 g, 4,89 mmol) y LiOH · H₂O (0.616 g, 14.67 mmol) en dioxano (15 ml) y H₂O (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 0.5 N (100 ml), y se diluyó con EtOAc (100 ml). La suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (2.30 g, 4.59 mmol, rendimiento 94%) como un sólido incoloro. t_R: 3.86 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 426 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 23.8: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (4- metoxibencil)- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrol- 3 [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



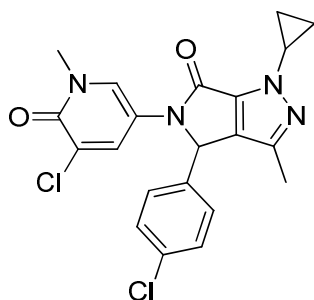
- 5 A una solución agitada de ácido 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil) amino) metil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (paso 23.7) (2.30 g, 4.59 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) bajo Ar se añadió 1- cloro- N, N ,2- trimetil- 1- propenilamina (0.846 ml, 6.43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 30%) para proporcionar el producto del título (1.82 g, 4.24 mmol, rendimiento 92%) como un aceite amarillo. t_R: 5.76 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC- MS 2); ESI- MS: 408 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

- 10 Paso 23.9: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



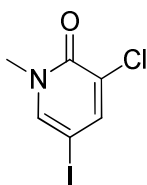
- 15 En un vial de MW de 20 ml se introdujo (paso 23.8) (1.82 g, 4.46 mmol) y TFA (10.31 ml, 134 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100 °C y 2 h más a 120 °C de irradiación MW. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 20- 55%) para proporcionar el producto del título (713 mg, 2.478 mmol, rendimiento 55%) como un sólido amarillo. t_R: 4.20 min (HPLC 1); t_R: 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 288 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.32 (hexane/EtOAc 1:1).

- 20 **Ejemplo 24: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



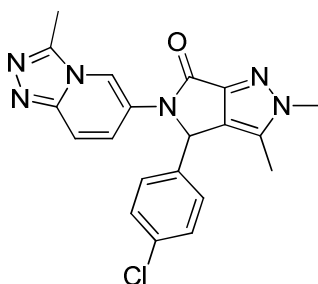
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 (100 °C en lugar de 120 °C) utilizando 3- cloro- 5- yodo- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 24.1). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante fue triturado en hexano. t_R : 4.45 min (HPLC 1); t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429/431 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.48 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.01 - 1.06 (m, 2 H) 1.20 - 1.25 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H).

Paso 24.1: 3- cloro- 5- yodo- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.2 utilizando 3- cloro- 5- yodo- piridin- 2- ol. t_R : 3.30 min (HPLC 1); t_R : 0.71 min (LC- MS 2); ESI- MS: 270 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.79 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Ejemplo 25: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

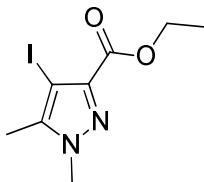


15

- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 24 usando 4 - (4- clorofenil) - 2,3- dimetil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona (Paso 25.6) y 6- bromo- 3- metil [1,2,4] triazolo- [4,3- a] piridina. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, \varnothing 3 cm, 5 μ m, 60Å; gradiente: 10% de B durante 1 min, 10- 15% B en 6 min, 15- 50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50% - 10% de B en 1 min, 10% de B durante 0.5 min; A: $scCO_2$, B: MeOH; flujo: 100 mL/min). El residuo se trituró en Et_2O . t_R : 3.26 min (HPLC 1); t_R : 0.77 min (LC- MS 2); ESI- MS: 393 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.37 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.35 (s, 4 H) 7.47 - 7.52 (m, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

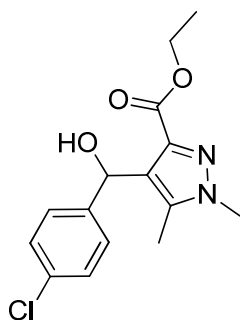
20

Paso 25.1: 4- yodo- 1,5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



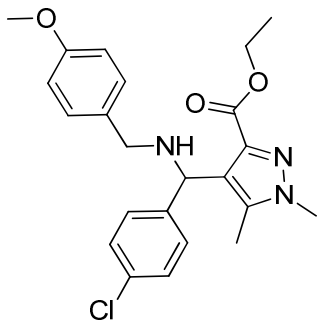
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el paso 10.1 (extracción con EtOAc en lugar de CH₂Cl₂) Usando 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo. t_R: 4.06 min (HPLC 1); t_R: 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 295.0 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.33 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 25.2: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



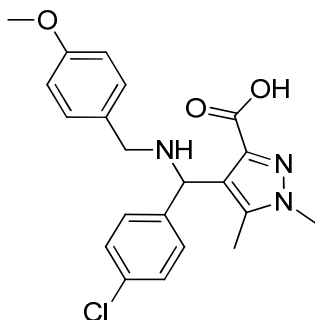
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4- yodo- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 25.1). t_R: 4.44 min (HPLC 1); t_R: 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 291 [M+H- 18]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Paso 25.3: 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil) amino) metil) - 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



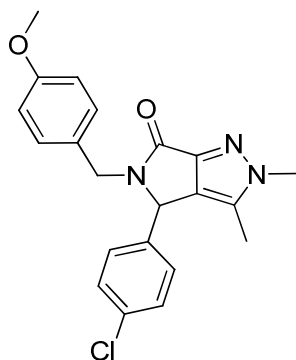
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 25.2) y 4 - metoxibencilamina. t_R: 3.99 min (HPLC 1); t_R: 0.86 min (LC- MS 2); ESI- MS: 428 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.59 (EtOAc).

Paso 25.4: Ácido 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil) amino) metil) - 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



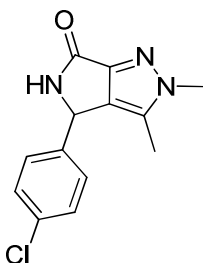
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil) amino) metil) - 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapla 25.3). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0.5 N, se diluyó con EtOAc, y se enfrió a 0 °C. La suspensión se filtró para proporcionar el producto
5 crudo en forma de un sólido blanco. t_R : 3.38 min (HPLC 1); t_R : 0.73 min (LC- MS 2); ESI- MS: 400 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 25.5: 4 - (4- clorofenil) - 5 - (4- metoxibencil) - 2,3- dimetil- 4 ,5- dihidropirrolo[3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona



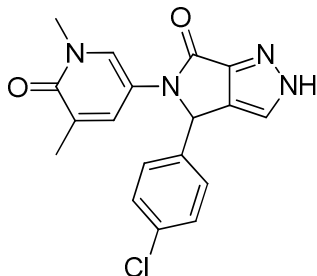
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando ácido 4 - ((4- clorofenil) ((4- metoxibencil) amino) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 25.4). t_R : 5.07 min (HPLC 1);
10 t_R : 1.11 min (LC- MS 2); ESI- MS: 382.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.46 (EtOAc).

Paso 25.6: 4 - (4- clorofenil) - 2,3- dimetil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona



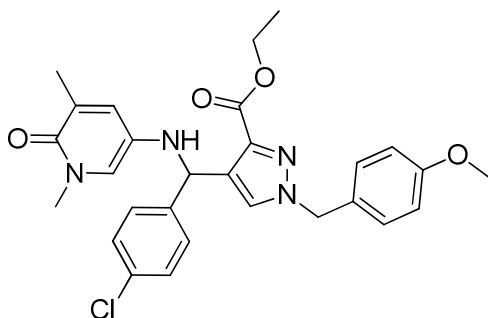
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 4 - (4- clorofenil) - 5 - (4- metoxibencil) - 2,3- dimetil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona (Paso 25.5). t_R : 3.61 min (HPLC 1); t_R :
15 0.78 min (LC- MS 2); ESI- MS: 262 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.49 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Ejemplo 26: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



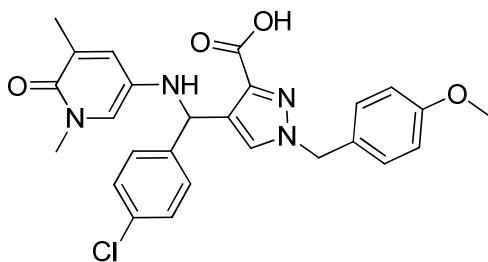
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- (4- metoxibencil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 26.3). Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el producto se trituró en Et₂O. t_R: 3.18 min (HPLC 1); R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.42 - 7.45 (m, 1 H) 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 13.69 (s, 1 H).

10 Paso 26.1: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirazol - 3- carboxilato de etilo



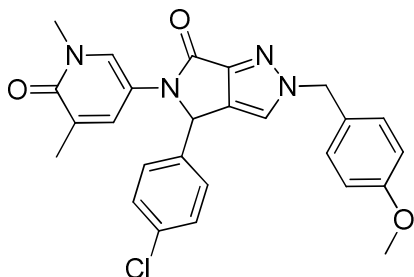
15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 9.3) y 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2). t_R: 4.72 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 521 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.16 (EtOAc).

Paso 26.2: Ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico



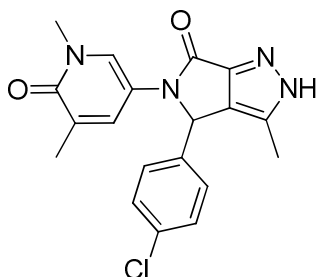
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4-clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 26.1). t_R : 3.96 min (HPLC 1); t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 493 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

5 Paso 26.3: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- (4- metoxibencil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



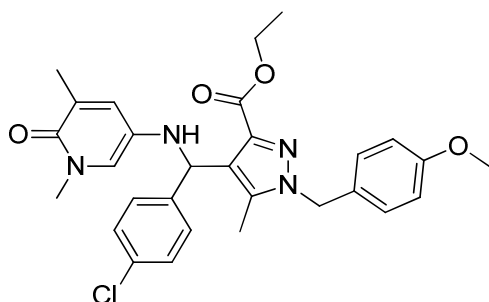
10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 26.2). t_R : 4.40 min (HPLC 1); t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 475 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Ejemplo 27: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



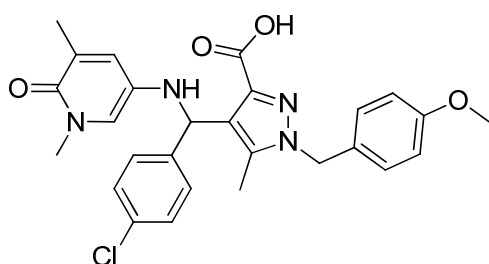
15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 27.3). 3.34 min (HPLC 1); t_R : 0.76 min (LC- MS 2); ESI- MS: 369 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.08 (s, 1 H) 7.22 (d, J =8.2 Hz, 2 H) 7.31 - 7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J =2.7 Hz, 1 H) 13.33 (br. s., 1 H).

20 Paso 27.1: 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



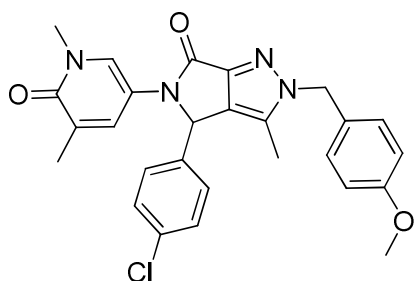
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 1.3) y 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2). t_R : 4.94 min (HPLC 1); t_R : 1.13 min (LC- MS 2); ESI- MS: 535 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 27.2: Ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico.



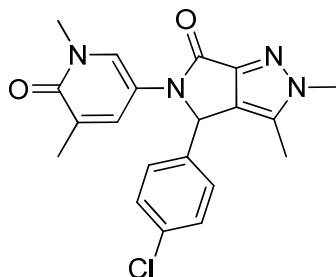
10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 27.1). t_R : La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0.5 N y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró para proporcionar el producto crudo en forma de un sólido blanco. t_R : 4.07 min (HPLC 1); t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 507 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

15 Paso 27.3: 4 - (4- clorofenil) - 5 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) - 2 - (4- metoxibencil)- 3- metil- 4, 5- dihidropirroló [3,4- c] pirazol- 6 (2H)- ona



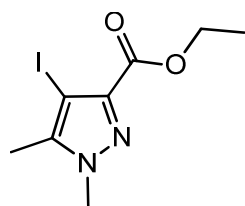
20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1- (4- metoxibencil)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 27.2). t_R : 4.54 min (HPLC 1); t_R : 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 489 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Ejemplo 28: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 28,4). t_R : 3.62 min (HPLC 1); t_R : 0.81 min (LC- MS 2); ESI- MS: 383 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.72 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H).

Paso 28.1: 4- yodo- 1,5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo

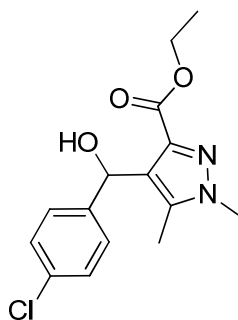


10

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo. t_R : 4.07 min (HPLC 1); t_R : 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 295 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.33 (hexane/EtOAc 1:1).

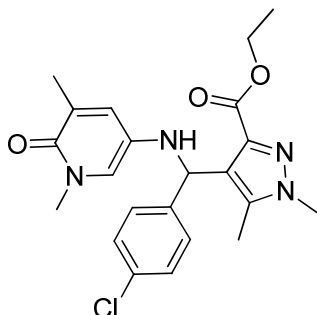
Paso 28.2: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo

15 Intermedio 28A



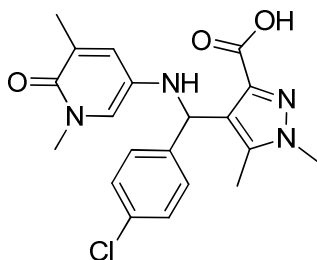
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4- yodo- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 28,1). t_R : 4.42 min (HPLC 1); t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 291 [M- 18+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.51 (EtOAc).

Paso 28.3: 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 28.2) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2). 4.17 min (HPLC 1); t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

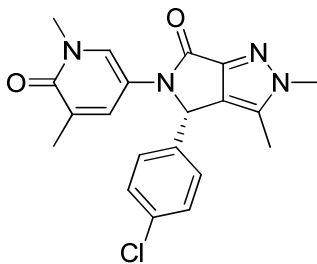
Paso 28.4: Ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



10

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 28.3). t_R : 3.27 min (HPLC 1); t_R : 0.76 min (LC- MS 2); ESI- MS: 401 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

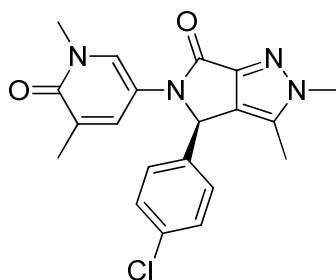
- 15 **Ejemplo de Referencia 29: (S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirroló[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



- 20 El compuesto del título (23 mg, 0.060 mmol, rendimiento del 34.3 %) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99.5 %) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 70:30 (isocratic); flujo: 80 mL/min; detection UV: 215 nm; tiempo de ciclo: 12 min) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirroló[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 28) (67 mg, 0.175 mmol) y la trituración en Et₂O. t_R : 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 383 [M+H]⁺ (LC- MS

2).

Ejemplo 30: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

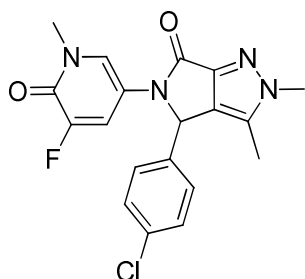


5

El compuesto del título (24 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 35,8 %) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99,5\%$) como un sólido blanco después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/EtOH$ 70:30 (isocrático); flujo: 80 mL/min; detección UV: 215 nm; tiempo de ciclo: 12 min) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 28) (67 mg, 0.175 mmol) y la trituración en Et_2O . t_R : 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 383 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

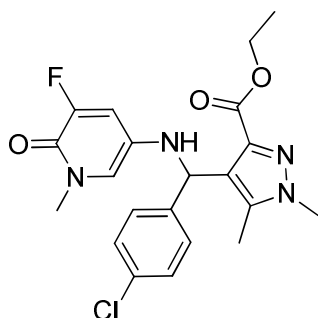
10

Ejemplo 31: 4- (4- clorofenil)- 5- (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



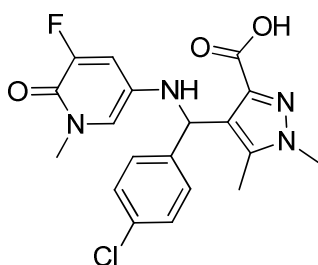
15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- clorofenil)(5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 31.2). t_R : 3.64 min (HPLC 1); t_R : 0.80 min (LC- MS 2); ESI- MS: 387 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.51 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 7.79 (br. s, 1 H).

20 Paso 31.1: 4 - ((4- clorofenil) (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



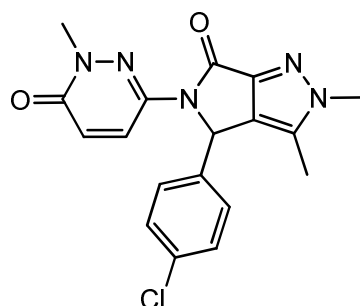
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 28.2) y 5- amino- 3- fluoro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 14.2) t_R : 4.17 min (HPLC 1); t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.77 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 31.2: Ácido 4 - ((4- clorofenil) (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino) metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



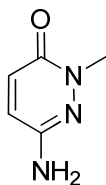
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)(5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- ilamino)metil)- 1,5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 31,1). t_R : 3.40 min (HPLC 1); t_R : 0.75 min (LC- MS 2); ESI- MS: 405 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo 32: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridazin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



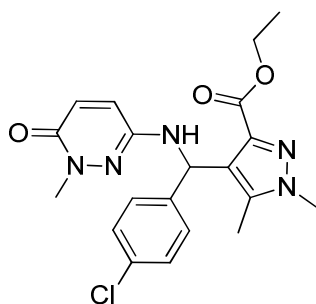
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridazin- 3- ilamino)metil)- 1,5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 32.3). t_R : 3.94 min (HPLC 1); t_R : 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 370 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.56 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.96 (d, J =9.8 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 8.21 (d, J =9.8 Hz, 1 H).

Paso 32.1: 6-amino-2-metilpiridacín-3(2H)-ona



- 5 Una mezcla de 6-aminopiridazin-3-ol (2 g, 18.00 mmol), NaOH (0.720 g, 18.00 mmol) y MeI (1.126 ml, 18.00 mmol) se agitó durante 2.5 horas a 85 °C bajo Ar. La mezcla de reacción se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ al 1%/CH₂Cl₂/ MeOH 4- 7%) para proporcionar el producto del título (538 mg, 4.30 mmol, rendimiento 24%) como un sólido amarillo. t_R: 0.25 min (LC- MS 2); ESI- MS: 126 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

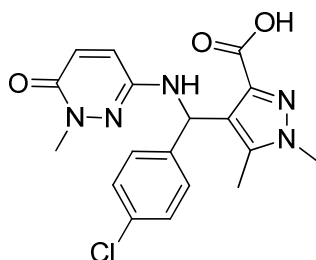
Paso 32.2: 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



10

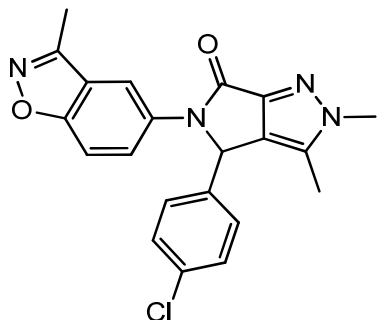
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1,4 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (paso 28.2) y 6-amino-1,3-dimetilpiridin-3(2H)-ona (paso 32.1). 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 416 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

- 15 Paso 32.3: Ácido 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



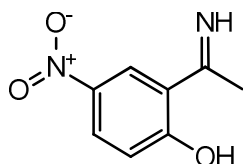
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.5 utilizando 4-((4-clorofenil)(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilamino)metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (paso 32.2). t_R: 3.51 min (HPLC 1); t_R: 0.78 min (LC- MS 2); ESI- MS: 388 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 33: 4-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-5-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



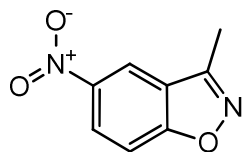
- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 4 - ((4- clorofenil) (3- metilbenzo [d] isoxazol- 5- ilamino) metil) - 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3 - carboxílico (Paso 33.5). t_R : 4.70 min (HPLC 1); t_R : 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 393 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.50 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.44 - 2.57 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.52 (s, 1 H) 7.29 (s, 4 H) 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.73 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H).

Paso 33.1: 2 - (1- iminoetil)- 4- nitrofenol



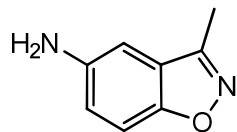
- 10 Una mezcla de 2- hidroxil- 5- nitroacetofenona (2.96 g, 16.34 mmol) y amoníaco en MeOH (11.67 ml, 82 mmol) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto crudo del título (2.94 g, 16.32 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido amarillo. t_R : 0.53 min (LC- MS 2); ESI- MS: 181 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Paso 33.2: 3- metil- 5- nitrobenzo [d] isoxazol

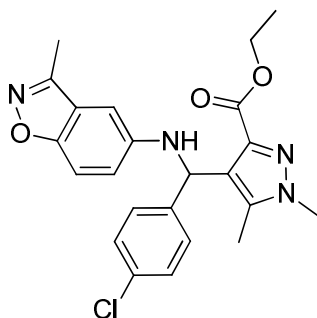


- 15 A una suspensión agitada de 2 - (1- iminoetil)- 4- nitrofenol (Paso 33.1) (2.94 g, 16.32 mmol) en THF (40 ml) se añadió N- clorosuccinimida (3.27 g, 24.48 mmol) y K_2CO_3 (4.51 g , 32.6 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ solución, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 15%) para proporcionar el producto del título (2.8 g, 15.72 mmol, rendimiento 96%) como un sólido blanco. t_R : 4.31 min (HPLC 1); t_R : 0.86 min (LC- MS 2); ESI- MS: 179 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.85 (hexane/EtOAc 1:1).

Paso 33.3: 3- metilbenzo [d] isoxazol- 5- amina

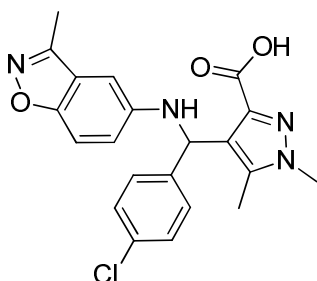


- A una solución agitada de 3- metil- 5- nitrobenzo [d] isoxazol (paso 33.2) (1.8 g, 10.10 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió una solución de estaño (II) dihidrato de cloruro (6.84 g, 30.3 mmoles) en HCl (15 ml, 494 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃, se diluyó con agua, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con una solución acuosa saturada. de NH₄Cl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 20- 50) para proporcionar el producto del título (458 mg, 3.09 mmol, rendimiento 31%) como un sólido de color rosado. t_R: 0.50 min (LC- MS 2); ESI- MS: 149 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (hexano/EtOAc 1:1).
- 10 Paso 33.4: 4- ((4- clorofenil)(3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- yilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



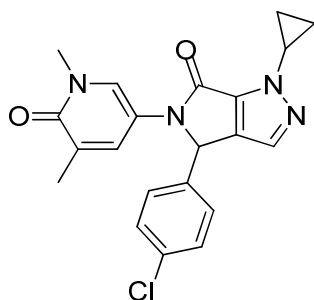
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.4 utilizando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 28.2) y 3 - metilbenzo [d] isoxazol- 5- amina (paso 33.3). t_R: 5.40 min (HPLC 1); t_R: 1.20 min (LC- MS 2); ESI- MS: 439 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.77 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).
- 15

Paso 33.5: Ácido 4- ((4- clorofenil)(3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- yilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



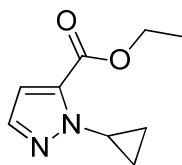
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)(3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- ilamino)metil)- 1,5- dimetil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 33.4). t_R: 4.40 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411 [M+H]⁺ (LC- MS 2).
- 20

Ejemplo 34: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



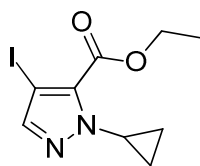
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (paso 34.5). t_R : El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc). t_R : 4.08 min (HPLC 1); t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 395 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 - 1.08 (m, 2 H) 1.19 - 1.26 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.85 - 3.93 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.70 (d, J =2.4 Hz, 1 H).

Paso 34.1: 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 4 - (dimetilamino)- 2- oxobut- 3- enoato de etilo a 125 °C durante 8 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2.5- 45%). t_R : 4.40 min (HPLC 1); t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 181 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.85 (hexano/EtOAc 1:1).

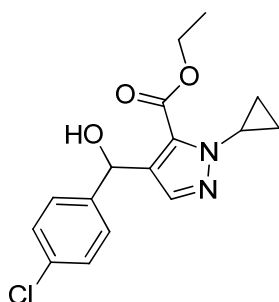
Paso 34.2: 1- ciclopropil- 4- yodo- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



15

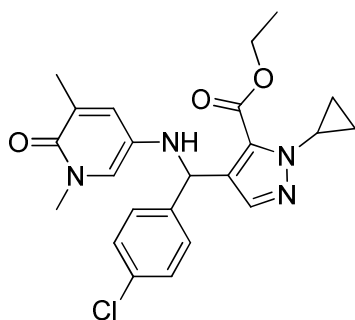
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 34.1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2- 10%). t_R : 5.32 min (HPLC 1); t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 307 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0,37 (hexano/EtOAc 9:1).

- 20 Paso 34.3: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



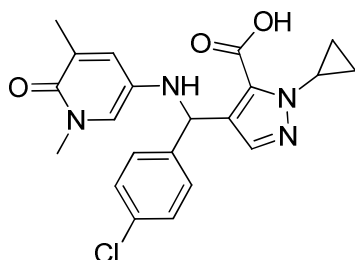
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1- ciclopropil- 4- yodo- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Etapa 34.2) a temperatura ambiente durante 20 h. t_R : 5.00 min (HPLC 1); t_R : 1.11 min (LC- MS 2); ESI- MS: 321 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0,71 (hexano/EtOAc 1:1).

- 5 Paso 34.4: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - ciclopropil- 1H- pirazol - 5- carboxilato de etilo



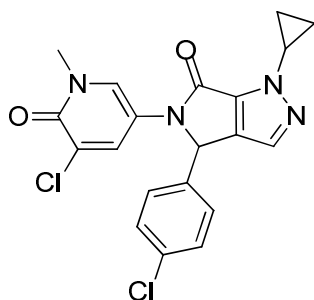
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 34.3) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 20.2). t_R : 4.78 min (HPLC 1); t_R : 1.10 min (LC- MS 2); ESI- MS: 441 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc).

Paso 34.5: Ácido 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - ciclopropil- 1H- pirazol - 5- carboxílico



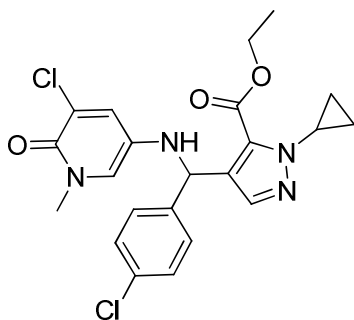
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 34.4). t_R : 3.76 min (HPLC 1); t_R : 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 413 [M+H]⁺, ESI- MS: 411.1 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 35: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



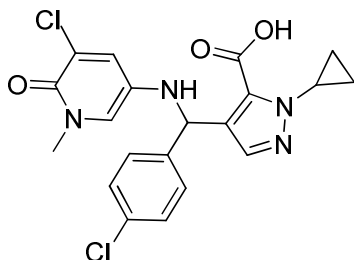
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 35.2). t_R : 4.30 min (HPLC 1); t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415/417 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.33 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 2 H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.88 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H).

Paso 35.1: 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 34.3) y 5- amino- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.2). t_R : 5.04 min (HPLC 1); t_R : 1.13 min (LC- MS 2); ESI- MS: 461 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.47 (EtOAc).

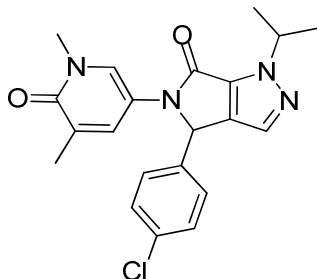
Paso 35.2: Ácido 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxílico



15

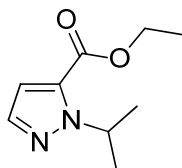
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 35.1). t_R : 4.04 min (HPLC 1); t_R : 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 $[M+H]^+$, ESI- MS: 431 $[M-H]^-$ (LC- MS 2).

Ejemplo 36: 4- ((4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (paso 36.5). t_R : 4.31 min (HPLC 1); t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 397 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.47 - 1.56 (m, 6 H) 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.73 - 4.87 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.71 (d, J =2.7 Hz, 1 H).

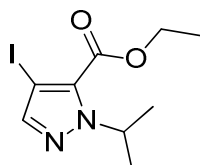
Paso 36.1: 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



10

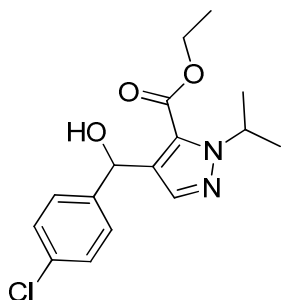
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando clorhidrato de isopropilhidrazina y 4 - (dimetilamino)- 2- oxobut- 3- enoato de etilo a 120 °C durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2.5- 40%). t_R : 4.74 min (HPLC 1); t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 183 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.95 (hexano/EtOAc 1:1).

- 15 Paso 36.2: 4- yodo- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



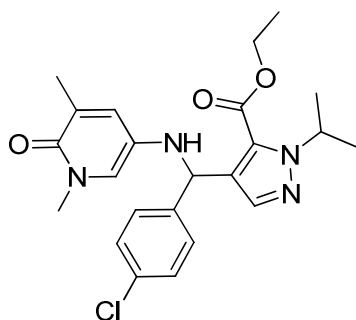
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 36.1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2- 10%). t_R : 5.64 min (HPLC 1); t_R : 1.20 min (LC- MS 2); ESI- MS: 309 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0,41 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 36.3: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



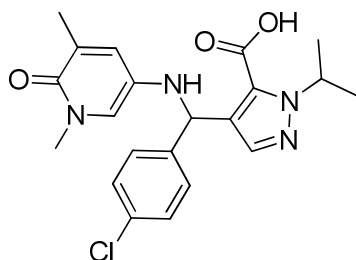
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4- yodo- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Etapa 36.2) a temperatura ambiente durante 20 h. t_R : 5.20 min (HPLC 1); t_R : 1.16 min (LC- MS 2); ESI- MS: 323 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.74 (hexano/EtOAc 1:1).

- 5 Paso 36.4: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - isopropil- 1H- pirazol - 5- carboxilato de etilo



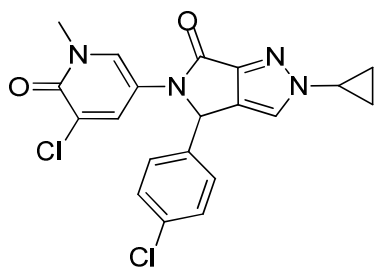
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 36.3) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 20.2). t_R : 4.94 min (HPLC 1); t_R : 1.14 min (LC- MS 2); ESI- MS: 443 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.23 (EtOAc).

Paso 36.5: Ácido 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - isopropil- 1H- pirazol - 5- carboxílico



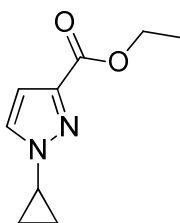
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 36.4). t_R : 3.86 min (HPLC 1); t_R : 0,87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415 [M+H]⁺, ESI- MS: 413,1 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 37: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



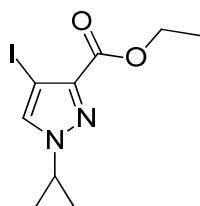
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 37.5). t_R : 4.08 min (HPLC 1); t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.22 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.97 - 1.05 (m, 2 H) 1.09 - 1.15 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.87 - 7.95 (m, 3 H).

Paso 37.1: 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



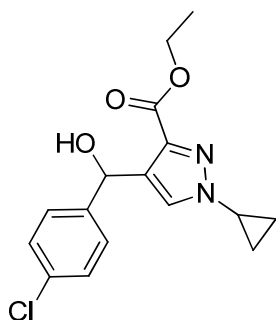
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 4 - (dimetilamino)- 2- oxobut- 3- enoato de etilo a 125 °C durante 8 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2.5- 45%). t_R : 3.45 min (HPLC 1); t_R : 0.74 min (LC- MS 2); ESI- MS: 181 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0,59 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.2: 1- ciclopropil- 4- yodo- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



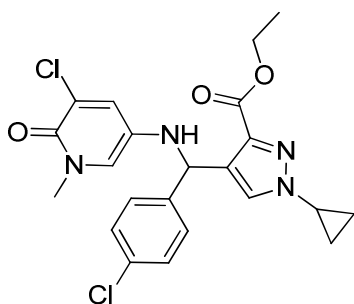
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 37,1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 20%). t_R : 4.43 min (HPLC 1); t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 307 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.70 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 37.3: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



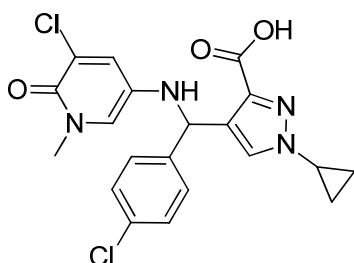
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1- ciclopropil- 4-yodo- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 37,2) a temperatura ambiente durante 1 h. t_R : 4.58 min (HPLC 1); t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 303 [M- 18]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.47 (hexano/EtOAc 1:1).

- 5 Paso 37.4: 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



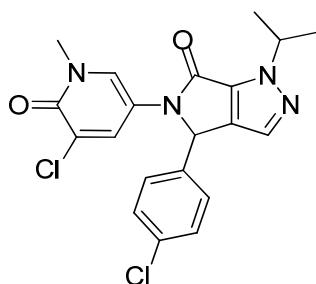
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 37.3) y 5- amino- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.2). t_R : 4.54 min (HPLC 1); t_R : 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 461 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Paso 37.5: Ácido 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 37.4). t_R : 3.73 min (HPLC 1); t_R : 0.85 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433/435 [M+H]⁺, ESI- MS: 431 /433 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

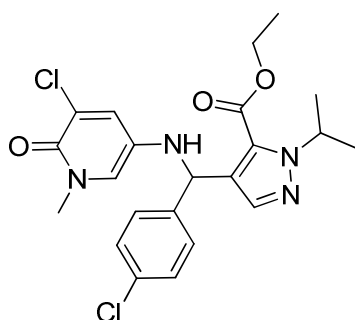
Ejemplo 38: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- isopropil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 38.2). t_R : 4.55 min (HPLC 1); t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 417 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.47 - 1.55 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.75 - 4.86 (m, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.89 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H).

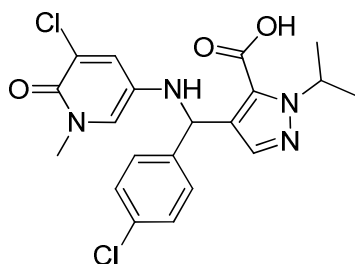
Paso 38.1: 4 - (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) (4- clorofenil)

metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 36.3) y 5- amino- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.2). t_R : 5.17 min (HPLC 1); t_R : 1.17 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.53 (EtOAc).

Paso 38.2: Ácido 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 5- carboxílico

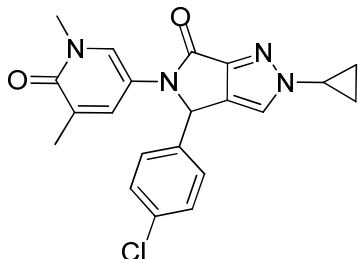


15

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4 - (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) (4- clorofenil) metil)- 1- isopropil-

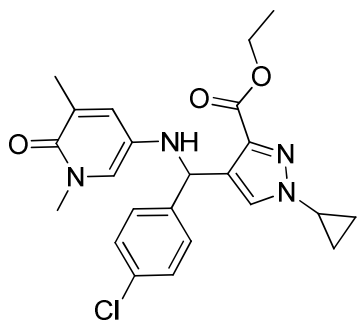
1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 38.1). t_R : 4.17 min (HPLC 1); t_R : 0.90 min (LC- MS 2); ESI- MS: 435 $[M+H]^+$, ESI- MS: 433 $[M-H]^-$ (LC- MS 2).

Ejemplo 39: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



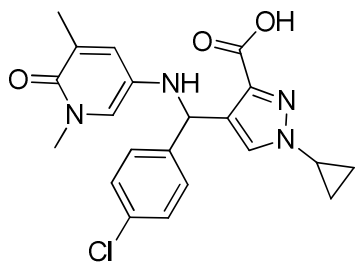
- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 39.2). t_R : 3.88 min (HPLC 1); t_R : 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 395 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.33 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H) 1.08 - 1.14 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.68 - 7.71 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H).

- 10 Paso 39.1: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - ciclopropil- 1H- pirazol - 3- carboxilato de etilo



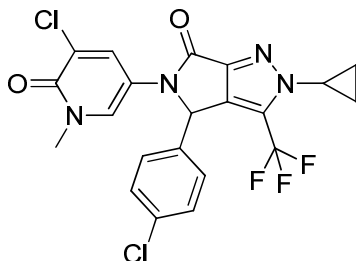
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 37,3) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 20.2). t_R : 4,31 min (HPLC 1); t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 441 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

- 15 Paso 39.2: Ácido 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - ciclopropil- 1H- pirazol - 3- carboxílico



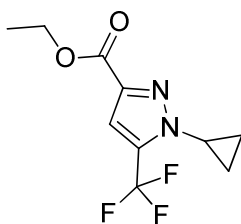
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 39,1). t_R : 3.47 min (HPLC 1); t_R : 0,81 min (LC- MS 2); ESI- MS: 413 $[M+H]^+$, ESI- MS: 411 $[M-H]^-$ (LC- MS 2).

Ejemplo 40: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrol-3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)methyl)- 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 40.4). t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 483 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.69 (CH₂Cl₂/5%MeOH/1% ammonia); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.22 - 1.38 (m, 2 H) 3.41 (s, 3 H) 3.86 - 4.00 (m, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.26 (m, J =8.6 Hz, 2 H) 7.36 (m, J =8.6Hz, 2 H) 7.90 (d, J =2.7 Hz, 1 H) 7.87 (d, J =2.7 Hz, 1 H).

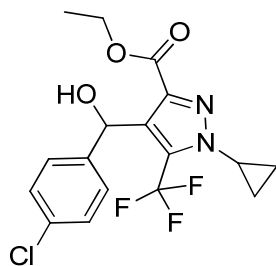
Paso 40.1: 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



10

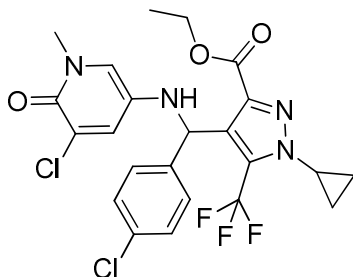
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 5,5,5- trifluoro- 2 ,4- dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1). t_R : 1.10 min (LC- MS 2); ESI- MS: 249 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.17 (hexano/EtOAc 9:1).

- 15 Paso 40.2: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



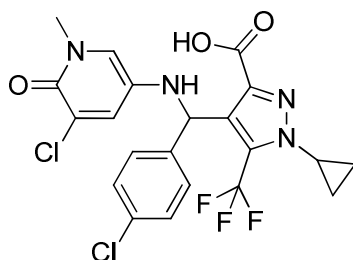
- 20 Se añadió por goteo LDA (3.70 ml, 6.66 mmol) a una solución agitada de 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 40.1) (1.18 g, 4.75 mmoles) en THF (30 ml). Después de 15 minutos a - 78 °C, se añadió lentamente una solución de 4- cloro- benzaldehído (668 mg, 4.75 mmoles) en THF (5 ml). La reacción se agitó a - 78 °C durante 15 min, se inactivó con 1 ml de solución saturada de NH₄Cl, se particionó entre EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/20% EtOAc) para proporcionar el producto del título (1.5 g, 3.40 mmol, rendimiento 71%) como un sólido amarillo. t_R : 1.27 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.22 (hexano/EtOAc 8:2).

Paso 40.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 40.2) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (paso 5.2) a temperatura ambiente durante 3 días. t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.52 (5% MeOH/CH₂Cl₂).

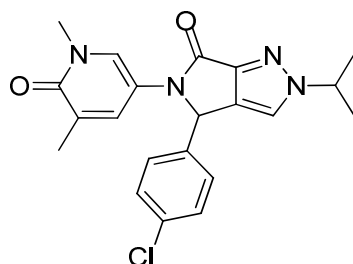
Paso 40.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato



10

A una solución de 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 40.3) (350 mg, 0.569 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se añadió NaOH 2 M (2.84 ml, 5.69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y la fase acuosa resultante se ajustó a pH 5 con HCl 2N, se extrajo dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró en EtOAc para proporcionar el producto del título (222 mg, 0.443 mmol, rendimiento 78%) como un sólido de color blancuzco. t_R : 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501/503 $[M+H]^+$, ESI-MS: 499/501 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

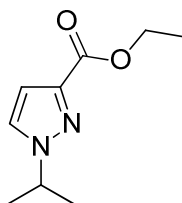
20 **Ejemplo 41: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-isopropil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona**



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((4-

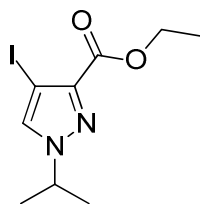
clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 41,5).
 t_R : 4.05 min (HPLC 1); t_R : 0.90 min (LC- MS 2); ESI- MS: 397 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.38 - 1.47 (m, 6 H) 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 4.54 - 4.65 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 3 H) 7.69 (d, J =2.7 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H).

5 Paso 41.1: 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



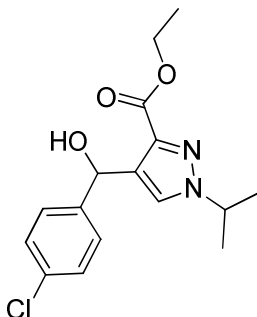
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando clorhidrato de isopropilhidrazina y 4 - (dimetilamino)- 2- oxobut- 3- enoato de etilo a 120 °C durante 18 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 2.5- 40%). t_R : 3.73 min (HPLC 1); t_R : 0.80 min (LC- MS 2); ESI- MS: 183 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.69 (hexano/EtOAc 1:1).

10 Paso 41.2: 4- yodo- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 usando 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 41,1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 25%). t_R : 4.62 min (HPLC 1); t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 309 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

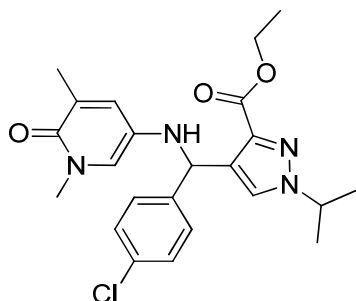
15 Paso 41.3: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4- yodo- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 41,2) a temperatura ambiente durante 1 h. t_R : 4.71 min (HPLC 1); t_R : 1.05 min (LC- MS 2); ESI- MS: 305 [M- 18]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.42 (hexano/EtOAc 1:1).

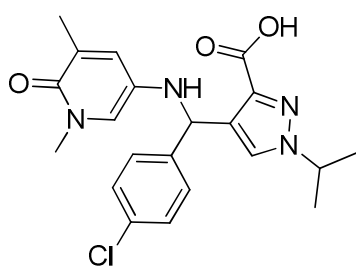
20 Paso 41.4: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - isopropil- 1H- pirazol- 3-

carboxilato de etilo



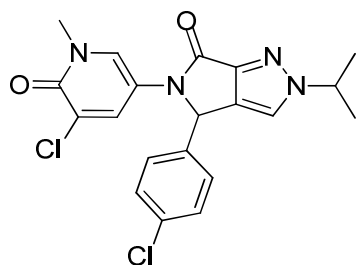
- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 41,3) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 20.2). t_R : 4.40 min (HPLC 1); t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 443 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.06 (EtOAc).

Paso 41.5: Ácido 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - isopropil- 1H- pirazol - 3- carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 41,4). t_R : 3.56 min (HPLC 1); t_R : 0.84 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415 $[M+H]^+$, ESI- MS: 413 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

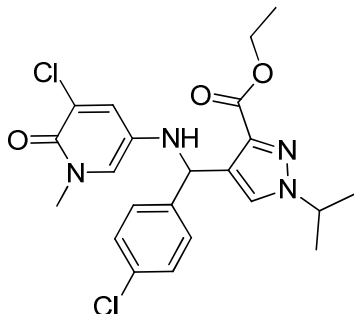
Ejemplo 42: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- isopropil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 42.2). t_R : 4.25 min (HPLC 1); t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 417 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.51 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.39 - 1.46 (m, 6 H) 3.43 (s, 3 H) 4.54 - 4.67 (m, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.88 - 7.90 (m, 1 H) 7.91 - 7.93 (m, 1 H).

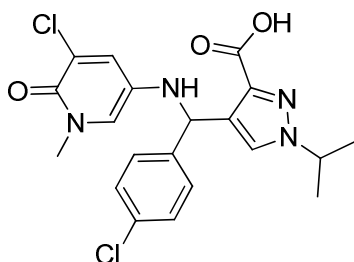
- 20 Paso 42.1: 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol-

3- carboxilato de etilo



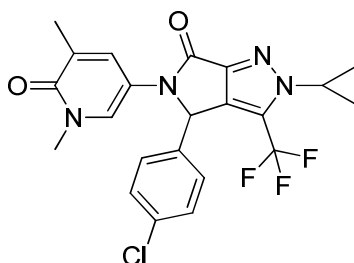
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 41.3) y 5- amino- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 5.2). t_R : 4.65 min (HPLC 1); t_R : 1.07 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc).

Paso 42.2: Ácido 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 42.1). t_R : 3.84 min (HPLC 1); t_R : 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 435/437 [M+H]⁺, ESI- MS: 433/435 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

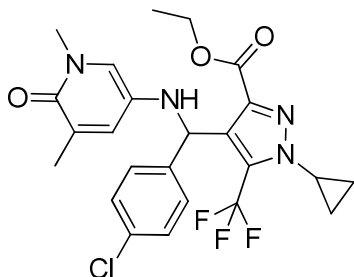
Ejemplo 43: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 43.2) a temperatura ambiente durante 30 minutos t_R 1.10 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.43 (CH₂Cl₂/5%MeOH/1% amoniaco); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.08 - 1.21 (m, 2 H) 1.21 - 1.37 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.29 - 7.39 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

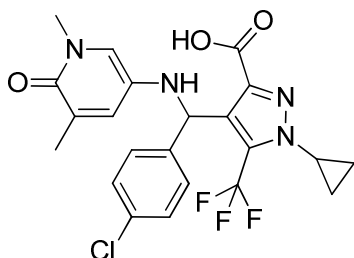
20

Paso 43.1: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 utilizando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 40.2) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2) a temperatura ambiente durante 4 días. t_R : 1.22 min (LC- MS 2); ESI- MS: 509 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.32 (5%MeOH/CH₂Cl₂).

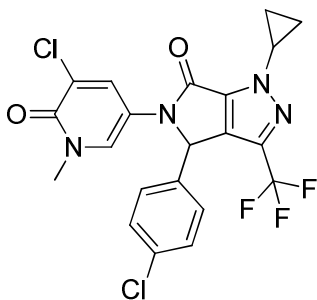
Paso 43.2: Ácido 4 - ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico



10

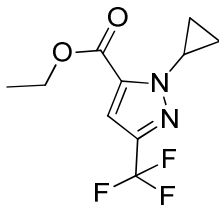
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4 - ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 5- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 43,1). t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 481 $[M+H]^+$, ESI- MS: 479 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

15 **Ejemplo 44: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



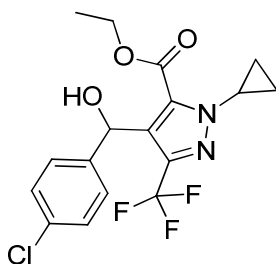
20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4 - ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (Paso 44.4). t_R : 1.16 min (LC- MS 2); ESI- MS: 483 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.61 (CH₂Cl₂ /5%MeOH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.08 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 - 1.38 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.89 - 4.09 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 4 H) 7.90 (d, J =2.7 Hz, 1 H) 7.86 (d, J =2.7 Hz, 1 H).

Paso 44.1: 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



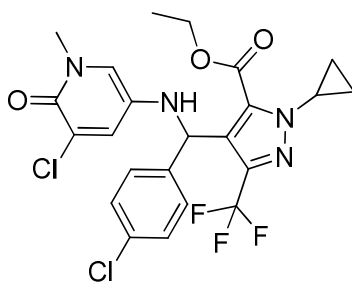
- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) y 5,5,5- trifluoro- 2 ,4- dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1). t_R : 1.23 min (LC- MS 2); ESI- MS: 249.2 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.34 (hexano/EtOAc 9:1).

Paso 44.2: 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.2 usando 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 44.1) y 4- clorobenzaldehído. t_R : 1.29 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.12 (hexano/15% EtOAc).

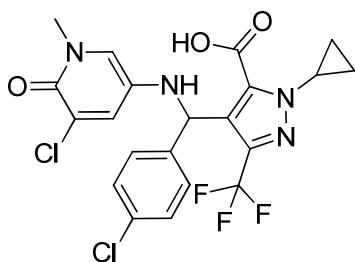
Paso 44.3: 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo

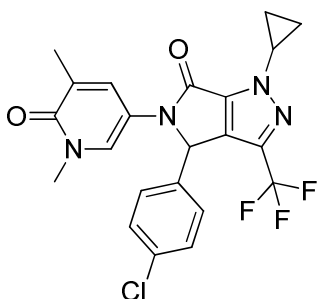
(Paso 44.2) y 5- amino- 3- cloro- 1- metil- piridin- 2 (1H)- ona (paso 5.2) a temperatura ambiente durante 60 h. t_R : 1.27 min (LC- MS 2); ESI- MS: 529 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.34 (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1).

- 20 Paso 44.4: Ácido 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato



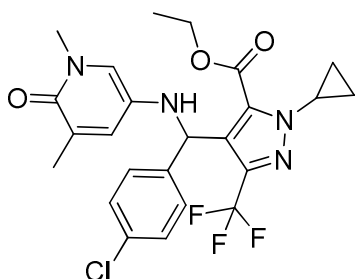
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- ciclopropil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 44.3). t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 501/503 $[M+H]^+$, ESI- MS: 499/501 $[M-H]^-$ (LC- MS 2).

5 **Ejemplo 45: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)(1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 45.2). t_R : 1.13 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.61 ($CH_2Cl_2/5\%MeOH$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 - 1.40 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.95 - 4.05 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 7.21 - 7.40 (m, 5 H) 7.69 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H).

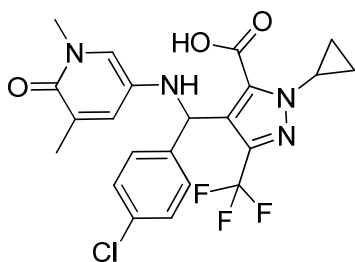
Paso 45.1: 4 - ((4- clorofenil) ((1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) amino) metil) - 1 - ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol - 5- carboxilato de etilo



15

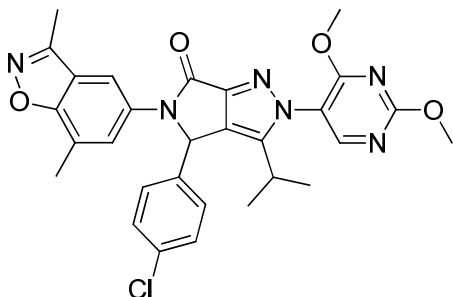
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 44.2) y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2) a temperatura ambiente durante 40 h. t_R : 1.29 min (LC- MS 2); ESI- MS: 509 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.19 (5% $MeOH/CH_2Cl_2$).

20 Paso 45.2: Ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico



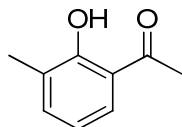
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4- ((4-clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 45.1). t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 481/483 [M+H]⁺, ESI- MS: 479/501 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 46: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrol-3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)((3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 46.13). t_R : 1.25 min (LC- MS 2); ESI- MS: 559 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.48 (d, J =6.8 Hz, 3 H) 1.17 (d, J =6.7 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.69 (s, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 4 H) 7.67 (s, 1 H) 7.84 (d, J =1.5 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

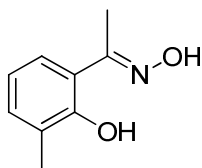
Paso 46.1: 1 - (2- hidroxil- 3- metilfenil) etanona



15

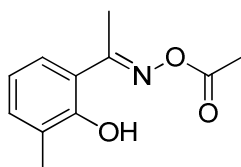
A una solución incolora de ácido 3- metil- salicílico (1 g, 6.57 mmol) en Et₂O (50 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C se añadió por goteo metil- litio 1.6 M en Et₂O (12.32 ml, 19.72 mmol) durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se dejó calentar y agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla agitada de 100 g de hielo y HCl 4N (50 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ al 10% y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (920 mg, 5.94 mmol, rendimiento 90%) como un aceite de color amarillo pálido. t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 481/483 [M+H]⁺, ESI- MS: 479/501 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.55 (hexano/EtOAc 3:1).

Paso 46.2: Oxima de (E) - 1 - (2- hidroxil- 3- metilfenil)etanona



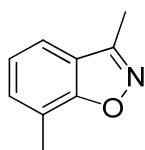
- 1 - (2-hidroxi- 3- metilfenil) etanona (Etapa 46.1) (900 mg, 5.87 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadió NaOAc (771 mg, 9.40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (612 mg, 8.81 mmoles) sucesivamente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (964 mg, 5,25 mmol, rendimiento 89%) como un sólido incoloro. t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 166 [M+H]⁺, ESI- MS: 164 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.66 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.3: O- acetil oxima de (E) - 1 - (2- hidroxi- 3- metilfenil)etanona



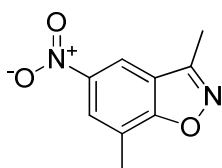
- 10 Se añadió oxima de (E) - 1 - (2- hidroxi- 3- metilfenil) etanona (paso 46.2) (5.5 g, 30 mmol) en Ac₂O (48.1 ml, 509 mmol) en atmósfera de argón y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hr. La reacción se concentró aún de volumen de 10 ml bajo presión reducida; la suspensión resultante se diluyó con agua fría y se agitó a temperatura ambiente hasta que ocurrió un precipitado fino. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto del título (6.03 g, 28.8 mmol, rendimiento 96%) como un sólido incoloro. t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 208 [M+H]⁺; R_f = 0.60 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.4: 3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol



- 20 Se disolvió O- acetil oxima de (E) - 1 - (2- hidroxi- 3- metilfenil) etanona (Paso 46.3) (6.0 g, 29.0 mmol) en piridina (60 ml) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 130 °C durante 40 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 0- 50% EtOAc) para proporcionar el producto del título (3.62 g, 23.12 mmol, rendimiento 80%) como un aceite de color amarillo pálido. t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 148 [M+H]⁺; R_f = 0.56 (hexano/EtOAc 3:1).

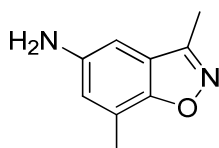
Paso 46.5: 3,7- metil- 5- nitrobenzo [d] isoxazol



Se disolvió 3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol (paso 46.4) (2 g, 12.77 mmol) se disolvió en H₂SO₄ (5 ml), se enfrió y se agitó a 0 °C. Se añadió HNO₃ (0.878 ml, 12.77 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

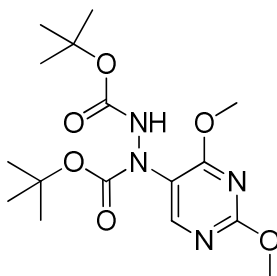
- 5 El sólido amarillo resultante se trituró con Et₂O, se separó mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar el producto del título (1.86 g, 9.29 mmol, rendimiento 73%) como un sólido amarillo. t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 193 [M+H]⁺.

Paso 46.6: 3,7- metilbenzo [d] isoxazol- 5- amina



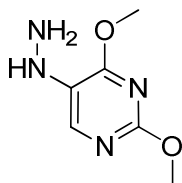
- 10 A una suspensión de 3,7- dimetil- 5- nitrobenzo [d] isoxazol (paso 46.5) (50 mg, 0,260 mmol) en ácido acético (1.5 ml) se añadió por goteo una solución de SnCl₂.2H₂O (176 mg, 0.81 mmol) en HCl concentrado (0.16 ml, 10.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una solución de NaOH 4 N frío y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 0- 55%) para proporcionar el producto del título (25 mg, 0.153 mmol, rendimiento 59%) como un sólido de color beige. t_R : 0.57 min (LC- MS 2); ESI- MS: 163 [M+H]⁺; R_f = 0.23 (hexano/EtOAc 1:1).
- 15

Paso 46.7: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il) hidrazina- 1 ,2- dicarboxilato de di- terc- butilo



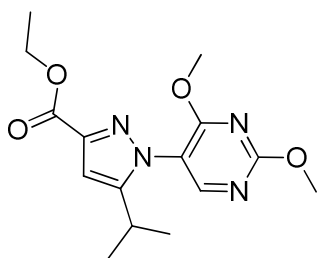
- 20 A una solución agitada de 5- bromo- 2 ,4- dimetoxipirimidina (400 g, 1.826 mol) en THF anhidro (3 L) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C se añadió por goteo TurboGrignard (1.821L, 2.367 moles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C hasta que cesó la exoterma luego, se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió por goteo una solución de azodicarboxilato de di- terc- butilo en THF anhidro (1 L) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada. de NH₄Cl (2 L), se diluyó con EtOAc (2 l) y agua (2 L) y ambas fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 L),
- 25 las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite amarillo resultante se disolvió en hexano (3 L) y la suspensión se agitó a 0 °C durante 3 h, se separó mediante filtración y se secó para proporcionar un primer lote de cristales de color blanco. El agua madre se concentró bajo presión reducida y se purificó, para proporcionar un segundo lote de cristales de color blanco. Los dos lotes se combinaron para proporcionar el producto del título (507 g, 1.369 moles, rendimiento 75%)
- 30 como cristales blancos. t_R : 1.03 min (LC- MS 1); ESI- MS: 371 [M+H]⁺, ESI- MS: 369 [M- H]⁻ (LC- MS 1).

Paso 46.8: 5- hidrazinilo- 2 ,4- dimetoxipirimidina



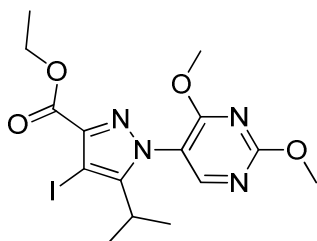
- Se disolvió 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il) hidrazina- 1 ,2- dicarboxilato de di- terc- butilo (Paso 46.7) (453 g, 1.223 moles) se disolvió en MeOH (2.5 L) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl 4 N en dioxano (2.5 L, 10 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió NH₃ 4N (2 L), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida. Se añadió CH₂Cl₂ (2 L), la suspensión se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se agitó con Et₂O (2 l) a 0 °C durante 30 min. La suspensión resultante se separa mediante filtración y se secó para proporcionar el producto del título (150 g, 864 mmol, rendimiento 70%) en forma de sólido de color beige. *t_R*: 0.32 min (LC- MS 1); ESI- MS: 171 [M+H]⁺ (LC- MS 1).

- 10 Paso 46.9: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



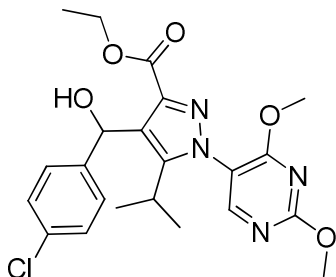
- Se disolvió 5- hidrazinilo- 2 ,4- dimetoxipirimidina (Paso 46.8) (140 g, 823 mmoles) en tolueno (3 L) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió por goteo etil- 2 ,4- dioxo- 5- metilhexanoato (230 g, 1.234 mmoles) durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La solución de color pardo se inactivó con solución acuosa saturada. de NaHCO₃ (2 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se agitó en hexano (1 L) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se separa mediante filtración y se secó para proporcionar el producto del título (193 g, 596 mmol, rendimiento 72%) como cristales blancos. *t_R*: 1.01 min (LC- MS 1); ESI- MS: 321 [M+H]⁺ (LC- MS 1).

- 20 Paso 46.10: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 4- yodo- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



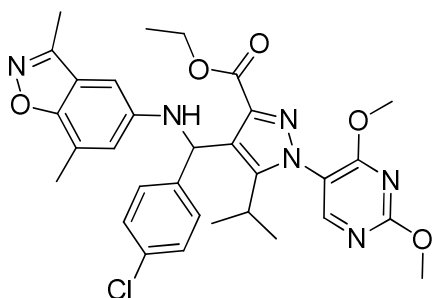
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 46.9) a 80 °C durante 6 hr. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/EtOAc al 0- 100%) proporcionó el producto del título como cristales blancos. *t_R*: 1.14 min (LC- MS 1); ESI- MS: 4477 [M+H]⁺ (LC- MS 1).

Paso 46.11: 4- ((4- clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



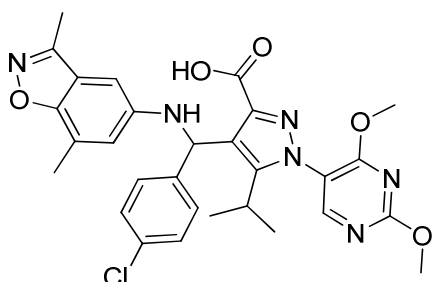
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 4- yodo- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 46.10) a - 20 °C durante 1 hora. t_R : 1.21 min (LC- MS 2); ESI- MS: 461 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 46.2: 4- ((4- clorofenil)((3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato



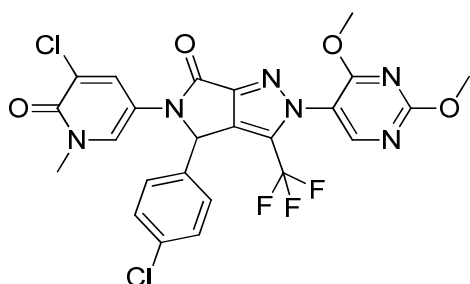
10 A una solución agitada de 4- ((4- clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato (Paso 46.11) (500 mg, 1.085 mmol) y trietilamina (0.756 ml, 5.42 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió a 0 °C se añadió Ms₂O (378 mg, 2.170 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hr a esta temperatura. Se añadió 3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol- 5- amina (Paso 46.6) (194 mg, 1,193 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución acuosa de NaH₂PO₄ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 10- 100%) para proporcionar el producto del título (460 mg, 0.684 mmol, rendimiento 63 %) como un sólido amorfo blanco. t_R : 1.38 min (LC- MS 2); ESI- MS: 605 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1).

20 Paso 46.13: Ácido 4- ((4- clorofenil)((3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



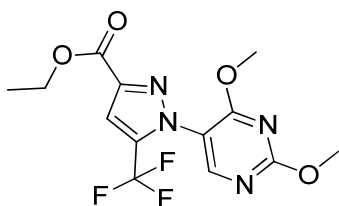
- 5 A una solución agitada de 4-((4-clorofenil)((3,7-dimetilbenzo[d]isoxazol-5-il)amino)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 46.12) (455 mg, 0.677 mmol) en MeOH (10 ml) se enfrió a 0 °C se añadió por goteo NaOH 4M (2.54 ml, 10.15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se acidificó con HCl 4 N y se eliminó MeOH bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (450 mg, 0.663 mmol, rendimiento 98%) como un sólido amorfo de color beige. t_R : 1.20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577 [M+H]⁺, ESI-MS: 575 [M-H]⁻ (LC-MS 2).

10 **Ejemplo 47: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona**



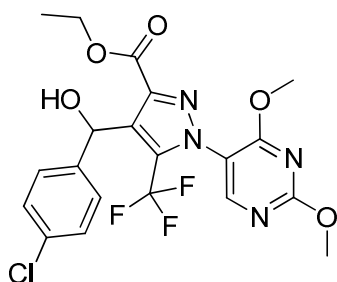
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (Paso 47.4) a temperatura ambiente durante 1 hora t_R : El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (amoníaco al 1%/5% MeOH/CH₂Cl₂) y se trituró en Et₂O. t_R : 1.11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.21 (CH₂Cl₂/5%MeOH/1% amoníaco); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.43 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.49 (s, 1 H) 7.24 - 7.46 (m, 4 H) 7.86 - 8.01 (m, 2 H) 8.74 (s, 1 H).

Paso 47.1: 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



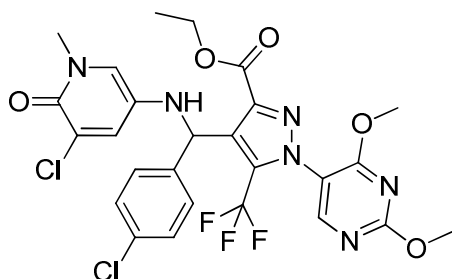
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5-hidrazinilo-2,4-dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 5,5,5-trifluoro-2,4-dioxopentanoato de etilo a 100 °C durante 2 hr. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc al 30%). t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 347 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.31 (hexano/30%EtOAc).

- 25 Paso 47.2: 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



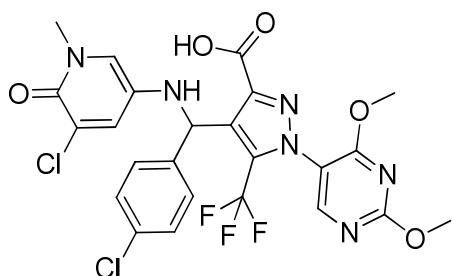
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.2 utilizando 1 - (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Etapa 47.1). El producto crudo se purificó mediante columna de gel de sílice (hexano/EtOAc al 35%). t_R : 1.24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.28 (hexano/35%EtOAc).

Paso 47.3: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



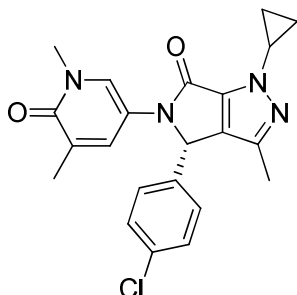
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.3 utilizando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 47.2) y 5-amino-3-cloro-1-metil-piridin-2(1H)-ona (paso 5.2). t_R : El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% EtOAc/CH₂Cl₂). t_R : 1.21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 627 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.20 (50%EtOAc/CH₂Cl₂).

Paso 47.4: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato



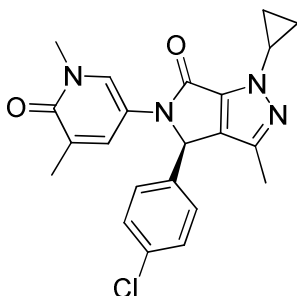
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 40.4 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 47.3). t_R : 0.97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 599 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); ESI-MS: 597 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo de Referencia 48: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



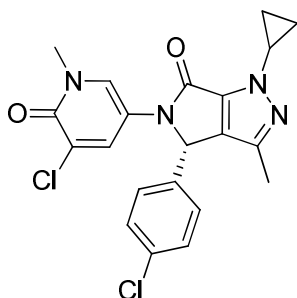
5 El compuesto del título (26 mg, 0.064 mmol, rendimiento del 38%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/MeOH$ 20% isocrático a 4,5- 5 min se elevó a 30% hasta el final; flujo: 100 ml/min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 409 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

10 **Ejemplo 49: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



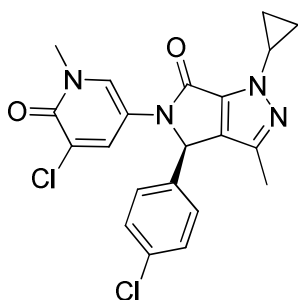
15 El compuesto del título (20 mg, 0.049 mmol, rendimiento del 29,9%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99,0\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/MeOH$ 20% isocrático a 4,5- 5 min se elevó a 30% hasta el final; flujo: 100 ml/min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 23) (67 mg, 0.164 mmol). t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 409 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo de Referencia 50: (S)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

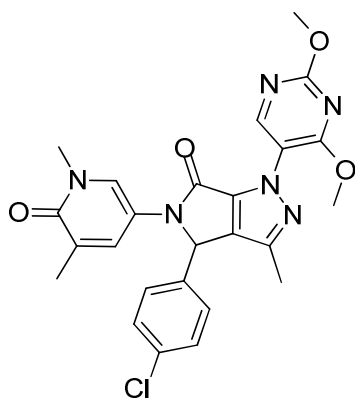


- El compuesto del título (19 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 33,3%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC- 100 MS; columna: Chiralpak AD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 20% - 30% en 6 min total 8 min; flujo: 100 ml/min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 24) (57 mg, 0,133 mmol). t_R: 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 51: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

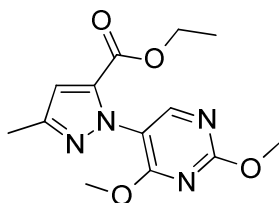


- 10 El compuesto del título (17 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 30%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 20% - 30% en 6 min total 8 min; flujo: 100 ml/min, detección DAD (250 nm)) de la mezcla racémica de 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 24) (57 mg, 0,133 mmol). t_R: 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429 [M+H]⁺ (LC- MS 2).
- 15 **Ejemplo 52: 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



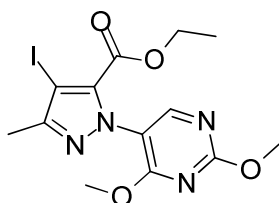
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 52.4). t_R: 4.25 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 507 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.11 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 3 H) 7.69 - 7.71 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

Paso 52.1: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



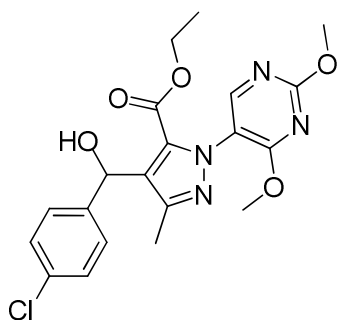
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5- hidrazinilo- 2 ,4- dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 2,4- dioxavalerato a 110 °C durante 1 hr. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 10- 60%). t_R : 4.26 min (HPLC 1); t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 293 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.5 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.2: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 4- yodo- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



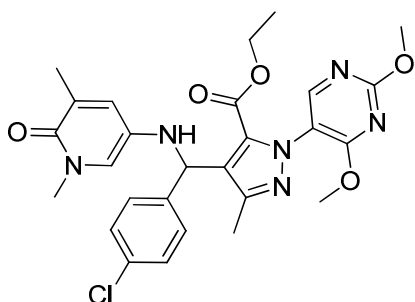
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il) - 3 - metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Etapa 52.1). 5.09 min (HPLC 1); t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 419 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.3: 4- ((4- clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



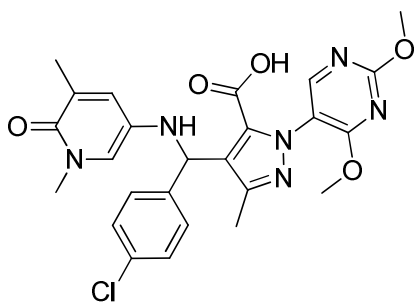
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 4- yodo- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato (Etapa 52.2) y 4- clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 30 min. t_R : 5.02 min (HPLC 1); t_R : 1.11 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.38 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 52.4: 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



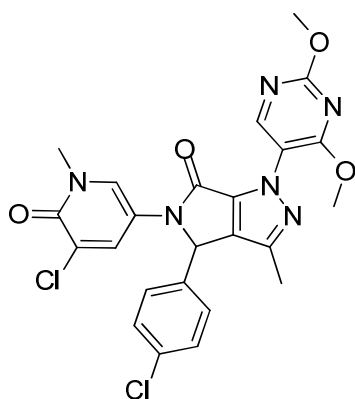
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (2,4- metoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 52.3) y 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2). t_R : 4.74 min (HPLC 1); t_R : 1.09 min (LC- MS 2); ESI- MS: 553 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 52.5: Ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 52.4). t_R : 3.73 min (HPLC 1); t_R : 0,82 min (LC- MS 2); ESI- MS: 525.2 [M+H]⁺, ESI- MS: 523 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 53: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

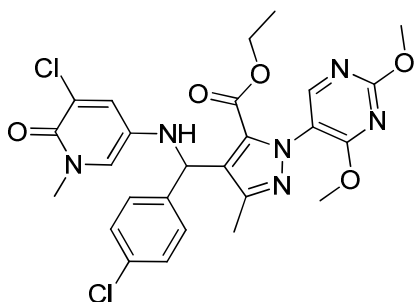


15

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro-

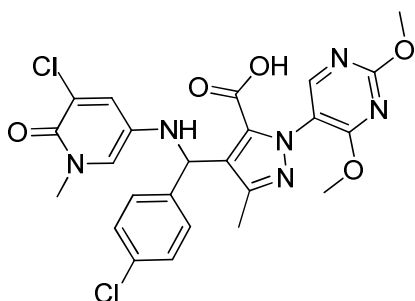
1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 52.4). t_R : 4.45 min (HPLC 1); t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 527/529 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.41 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.87 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

- 5 Paso 53.1: 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



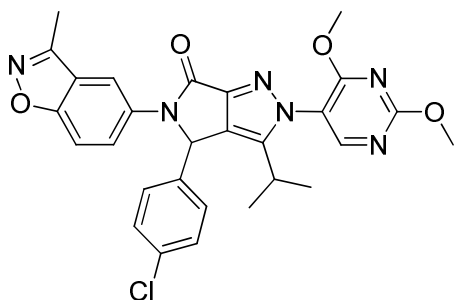
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4- ((4- clorofenil) (hidroxi) metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 52.3) y 5- amino- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 5.2). t_R : 4.89 min (HPLC 1); t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 573/575 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc).

Paso 53.2: Ácido 4- (((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1,5 utilizando 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Paso 53.1). t_R : 4.05 min (HPLC 1); t_R : 0.85 min (LC- MS 2); ESI- MS: 545/547 $[M+H]^+$, ESI- MS: 543/545 $[M-H]^-$ (LC- MS 2).

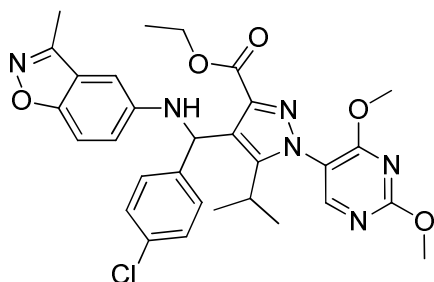
- 20 **Ejemplo 54: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- isopropil- 5- (3- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)((3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 54.2). t_R : 1.21 min (LC- MS 2); ESI- MS: 545 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.50 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.48 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.17 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.71 (s,

1 H) 7.31 - 7.42 (m, 4 H) 7.67 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 7.80 (dd, $J=8.9, 2.0$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).

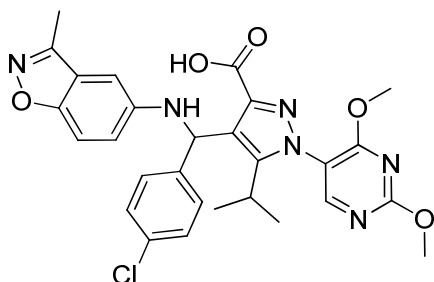
Paso 54.1: 4- ((4- clorofenil)((3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



10

El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.12 usando 4- ((4-clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato (Step 46.11) y 3- metil- 5- nitrobenzo [d] isoxazol (paso 33.3). t_R : 1.34 min (LC- MS 2); ESI- MS: 591 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1).

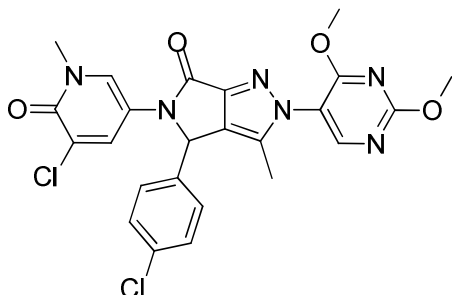
15 Paso 54.2: Ácido 4- ((4- clorofenil)((3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.13 utilizando 4- ((4- clorofenil)((3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 54.1). t_R : 1.16 min (LC- MS 2); ESI- MS: 563 $[M+H]^+$; ESI- MS: 561 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

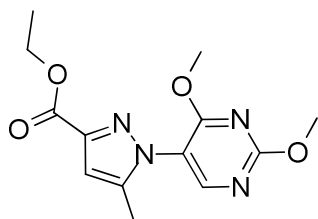
20

Ejemplo 55: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)(4- clorofenil)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 55.5). t_R : 4.30 min (HPLC 1); t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 527/529 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.37 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 4 H) 7.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H).

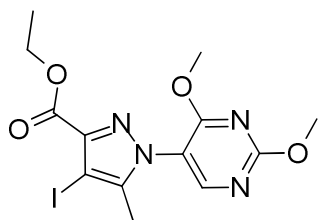
Paso 55.1: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



10

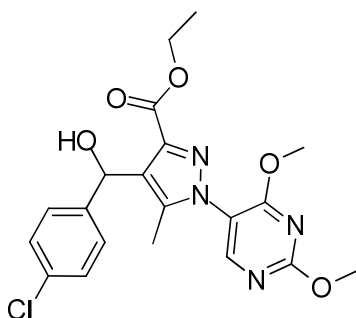
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 17.3 usando 5- hidrazinilo- 2 ,4- dimetoxipirimidina (paso 46.8) y 2,4- dioxavalerato a 110 °C durante 1 hr. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 10- 60%) proporcionó el producto del título. t_R : 3.98 min (HPLC 1); t_R : 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 293 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0,36 (hexano/EtOAc 1:1).

15 Paso 55.2: 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 4- yodo- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



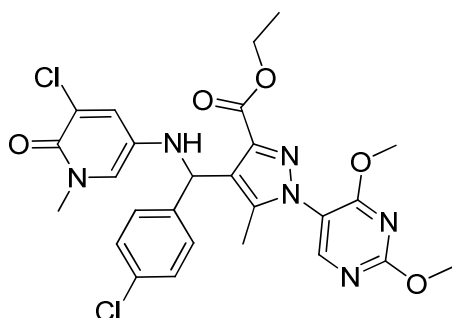
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1 - (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Etapa 52.1). 5.09 min (HPLC 1); t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 419 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.75 (hexano/EtOAc 1:1).

20 Paso 55.3: 4- ((4- clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



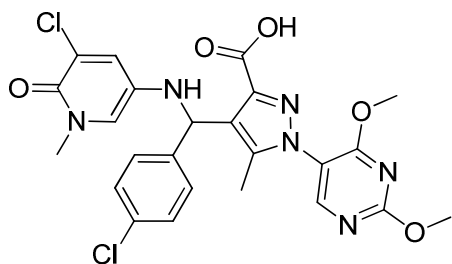
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 1 - (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-yodo-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (Etapa 55.2) y 4-clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 30 min. t_R : 4.92 min (HPLC 1); t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (Hexano/EtOAc 1:1).

Paso 55.4: 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.3) y 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (paso 5.2). t_R : 4.76 min (HPLC 1); t_R : 1.09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573/575 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

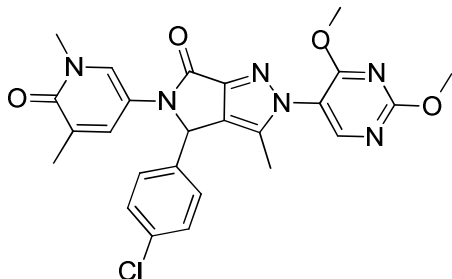
Paso 55.5: Ácido 4-(((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico



15

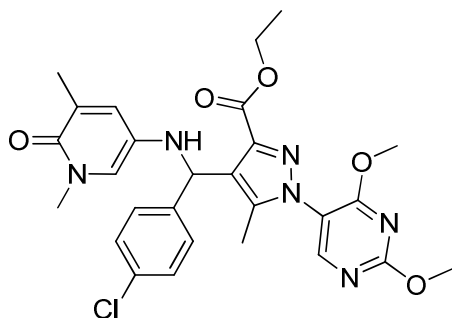
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4-((5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino)(4-clorofenil)metil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (Paso 55.4). t_R : 3.99 min (HPLC 1); t_R : 0.85 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545/547 $[M+H]^+$, ESI-MS: 543/545 $[M-H]^-$ (LC-MS 2).

Ejemplo 56: 4- ((4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirroló[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



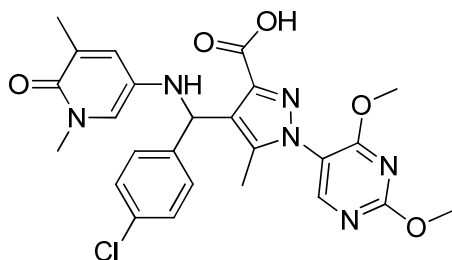
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (paso 56,2). t_R : 4.10 min (HPLC 1); t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 507 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.88 - 1.95 (m, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.21 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.35 - 7.44 (m, 3 H) 7.75 (d, J =2.7 Hz, 1 H) 8.53 (d, J =0.8 Hz, 1 H).

10 Paso 56.1: 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (2,4- metoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 55.3) y 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2). t_R : 4.59 min (HPLC 1); t_R : 1.06 min (LC- MS 2); ESI- MS: 553 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

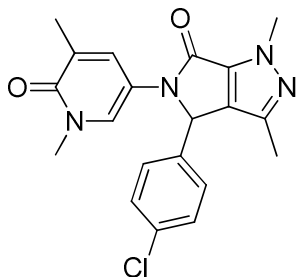
Paso 56,2: Ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- metil- 1H-

pirazol- 3- carboxilato de etilo (paso 56.1). t_R : 3.75 min (HPLC 1); t_R : 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 525 $[M+H]^+$, ESI- MS: 523 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

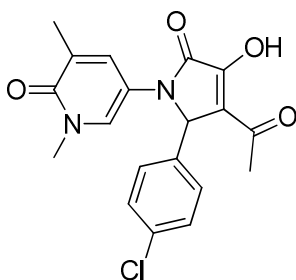
Ejemplo 57: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



5

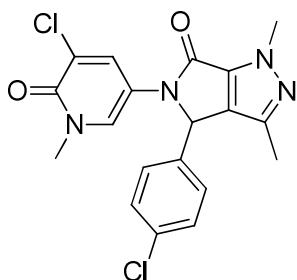
A una solución agitada de 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1) (500 mg, 1.341 mmol) en tolueno (5 ml) y EtOH (5 ml) se añadió hidracina de metilo (0.353 ml, 6.71 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 18 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con AcOH (10 ml), se calentó y se agitó a 100 °C durante 1 h, se concentró bajo presión reducida y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La trituración en Et_2O proporcionó el producto del título (191 mg, 0.499 mmol, rendimiento 37%) como un sólido blanco. t_R : 3.83 min (HPLC 1); t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 383 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.09 (EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.83 - 1.97 (m, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.04 (s, 1 H) 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.69 (d, $J=2.7$, Hz, 1 H).

Paso 5.71: 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona



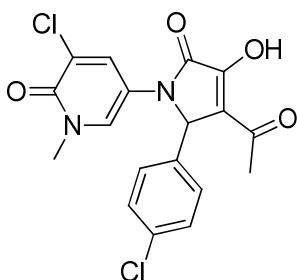
Un matraz de fondo redondo se cargó 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2) (3 g, 21.71 mmoles), 4- cloro- benzaldehído (2.348 g, 16.70 mmol) y 2,4 -dioxoalato de etilo (3.17 g, 20.04 mmol) en AcOH (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó y agitó a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se desechó y la fase acuosa se ajustó a pH 1- 2, se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (3.82 g, 8.71 mmol, rendimiento 52%) como un sólido negro. t_R : 3.54 min (HPLC 1); t_R : 0.75 min (LC- MS 2); ESI- MS: 373 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo 58: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



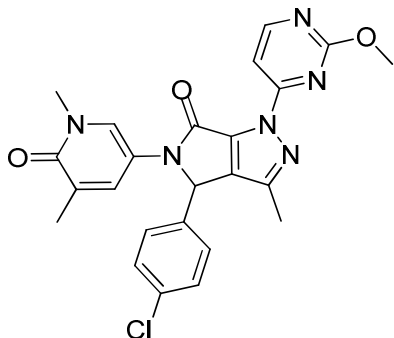
- 5 A una solución agitada de 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 57.1) (300 mg, 0.763 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió hidracina de metilo (0.201 ml, 3.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La trituración en Et₂O/CH₂Cl₂ (9:1) proporcionó el producto del título (60 mg, 0.149 mmol, rendimiento 20%) como un sólido blanco. t_R: 4.05 min (HPLC 1); t_R: 0.95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 403/405 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 3.41 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.3 Hz, 1 H).

Paso 58.1: 5-(3-acetil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona



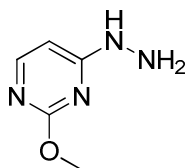
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-3-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Paso 5.2), 4-clorobenzaldehído y 2,4-dioxoalerato de etilo en 120 °C durante 1 hora. t_R: 3.73 min (HPLC 1); t_R: 0.74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 393/395 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 59: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipirimidin-4-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



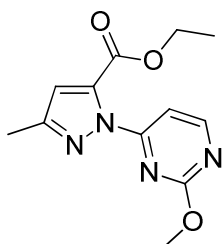
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4-clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (paso 59.2). La purificación mediante SFC preparativa quirál (sílice, gradiente de 20% - 25% en 6 min_total 11 min). t_R : 4.24 min (HPLC 1); t_R : 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 477 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 7.69 - 7.76 (m, 2 H) 8.64 - 8.70 (m, 1 H).

Paso 59.1: 4- hidrazinil- 2 - dimetoxipirimidina



A una solución agitada de 4- cloro- 2- metoxipirimidina (5.7 g, 39.4 mmoles) en EtOH (100 ml) bajo Ar se añadió hidrato de hidrazina (3.83 ml, 79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 85 °C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/1- 5%/NH₃ al 1%) para proporcionar el producto del título (4.40 g, 31.4 mmol, rendimiento 80%) como un sólido blanco. ESI- MS: 141 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

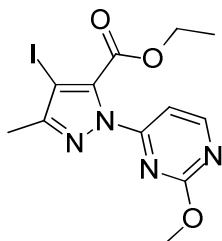
Paso 59.2: 1 - (2- dimetoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



15

El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4- hidrazinilo- 2- metoxipirimidina (Paso 59.1). t_R : 4.28 min (HPLC 1); t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 263 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.58 (hexano/EtOAc 1:1).

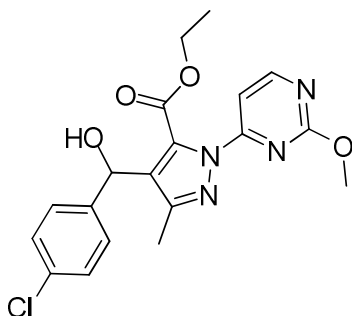
Paso 59.3: 4- yodo- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



20

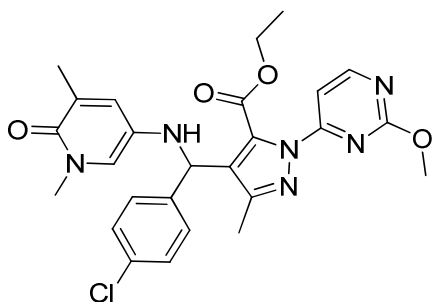
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.1 utilizando 1 - (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato (etapa 59.2) a 85 °C durante 18 h. 5.27 min (HPLC 1); t_R : 1.18 min (LC- MS 2); ESI- MS: 389 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.81 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.4: 4- ((4- clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



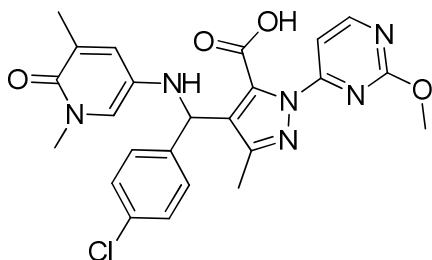
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.3 utilizando 4- yodo- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (Etapa 59.3) y 4 - clorobenzaldehído a temperatura ambiente durante 60 min. t_R : 5.20 min (HPLC 1); t_R : 1.18 min (LC- MS 2); ESI- MS: 403 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.44 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 59.5: 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo



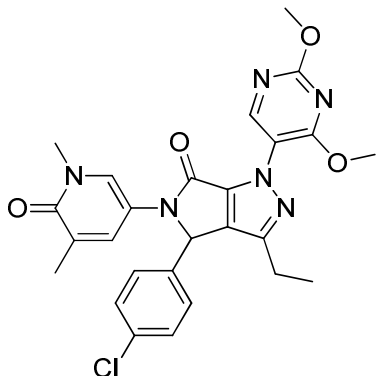
10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4 - ((4- clorofenil) (hidroxi) metil) - 1 - (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 59.4) y 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2). t_R : 4.90 min (HPLC 1); t_R : 1.15 min (LC- MS 2); ESI- MS: 523 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.47 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Paso 59.6: Ácido 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico

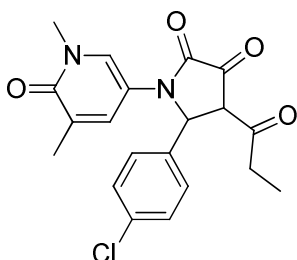


15

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 1.5 utilizando 4- ((4- clorofenil)((1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)amino)metil)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (paso 59.5) durante 2 horas a temperatura ambiente t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 493 $[M+H]^+$, ESI- MS: 491 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

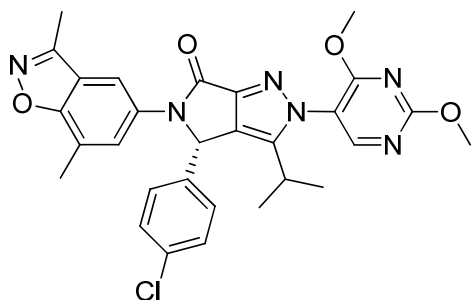
Ejemplo 60: 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- A una solución de hidrocloreuro de 5- hidrazinil- 2 ,4- dimetoxipirimidina (paso 46.8) (413 mg, 2 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOAc (123 mg, 1.5 mmoles), ácido sulfámico (99 mg, 1 mmol) y 5 - (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- propionilpirrolidina- 2 ,3- diona (Paso 60.1) (204 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a 100 °C en el MW. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 80:20:2 a 0:10:1) seguido mediante HPLC preparativa para proporcionar, tras la cristalización a partir de THF/Et₂O, el producto del título (68 mg, 0.124 mmol, rendimiento 25%) como un sólido. t_R: 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 521 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.95 (t, J= 7.8 Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 2.36 (m, 1H) 2.44 (m, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.24 (m, 1H) 7.34 (m, 2H) 7.37- 7.45 (m, 3H) 7.72 (s, 1H) 8.59 (s, 1H).
- 15 Paso 60.1: 5 - (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- propionilpirrolidina- 2 ,3- diona



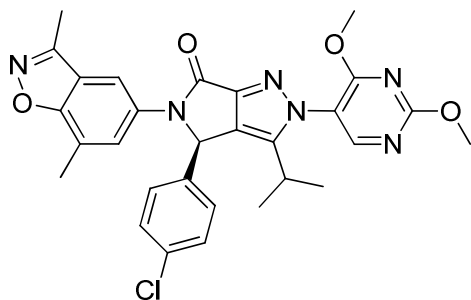
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2), 4- clorobenzaldehído y de 2,4- dioxohexanoato de etilo a reflujo durante 7 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexane/CH₂Cl₂/MeOH 40:60:10 a 0:60:10). t_R: 0.82 min (LC- MS 2); ESI- MS: 387 [M+H]⁺ (LC- MS 2).
- 20

Ejemplo de Referencia 61: (S)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

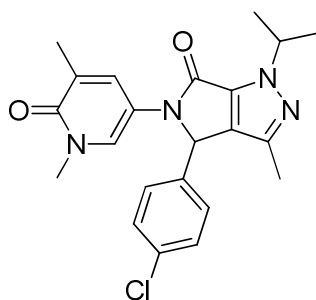


- El compuesto del título (153 mg, 0.271 mmol, rendimiento del 47%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99.5\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 250 x 30 mm; fase móvil: $scCO_2/EtOH$ 40% isocrático en 5 min; flujo: 45 ml/min, detección 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrol- 3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R : 1.25 min (LC- MS 2); ESI- MS: 559 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo 62: (R)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrol- 3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



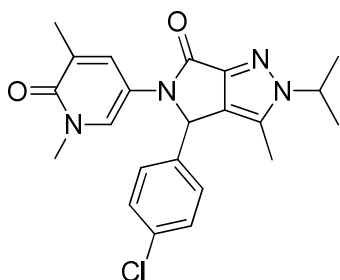
- 10 El compuesto del título (159 mg, 0.282 mmol, rendimiento del 49%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99.6\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 250 x 30 mm; fase móvil: $scCO_2/EtOH$ 40% isocrático en 5 min; flujo: 45 ml/min, detección 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrol- 3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 46) (320 mg, 0.572 mmol). t_R : 1.25 min (LC- MS 2); ESI- MS: 559 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).
- 15 **Ejemplo 63: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol- 3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna de 4- etil-

piridina, gradiente de 6- 11% en 6 min_total 11 min). t_R : 4.45 min (HPLC 1); t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.30 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 6 H) 1.93 (s, 6 H) 3.36 (s, 3 H) 4.66 - 4.80 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 64: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

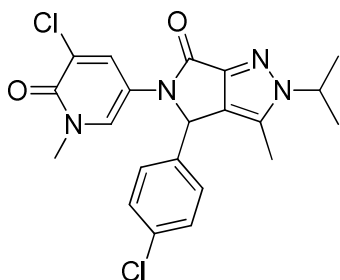


El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1) y clorhidrato de isopropilhidrazina.

10 El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH₂, gradiente de 16- 21% en 6 min_total 11 min). t_R :

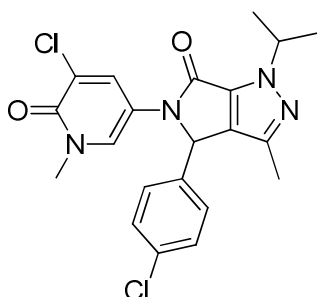
4.22 min (HPLC 1); t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.12 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 6 H) 1.92 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 65: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 3- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



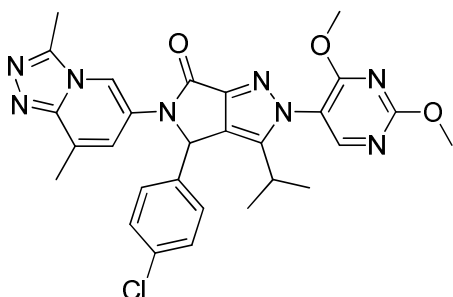
20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 58,1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. El material crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna de 4- etilpiridina, gradiente de 17- 22% en 6 min_total 11 min). t_R : 4.45 min (HPLC 1); t_R : 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 431 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.31 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 - 1.42 (m, 6 H) 2.07 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H) 7.90 - 7.93 (m, 1 H).

25 Ejemplo 66: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



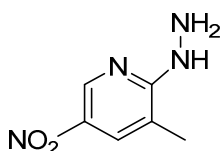
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 58,1) y clorhidrato de isopropilhidrazina. t_R : 4,69 min (HPLC 1); t_R : 1.09 min (LC- MS 2); ESI- MS: 431/433 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.55 (EtOAc); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 - 1.57 (m, 6 H) 1.93 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 4.67 - 4.79 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H).

Ejemplo 67: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



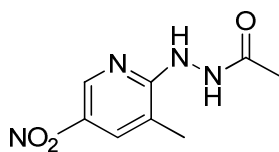
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 utilizando ácido 4- ((4- clorofenil)((3,8- dimetil- [1,2,4]triazol[4,3- a]piridin- 6- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (Paso 67.6) en una mezcla de CH_2Cl_2 /DMF 20:1 durante 30 min a temperatura ambiente. La purificación mediante SFC preparativa aquiral (dietil- amino, gradiente de 11- 16% en 6 min_ total 11 min). t_R : 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 559 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2 /MeOH 10:1); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.66 (m, 4 H) 3.96 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 7.22 - 7.68 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Paso 67.1: 2- hidrazinil- 3- metil- 5- nitropiridina



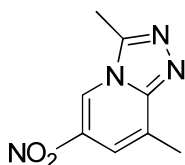
- 20 A una solución de 2- cloro- 3- metil- 5- nitropiridina (35 g, 200 mmol) en EtOH (400 ml) se añadió hidrato de hidrazina (30.0 g, 600 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y el precipitado resultante se separó mediante filtración, se lavó con H_2O fría y Et_2O y se secó a 50 °C bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (25.40 g, 113 mmol, 98%) como un sólido de color amarillo. t_R : 0.43 min (LC- MS 2); ESI- MS: 169 $[M+H]^+$; ESI- MS: 167 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

Paso 67.2: N'- (3- metil- 5- nitropiridin- 2- il)acetohidrazida



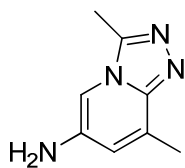
- A una suspensión de 2- hidrazinilo- 3- metil- 5- nitropiridina (Paso 67.1) (33.2 g, 198 mmol) en dioxano (175 ml) se añadió Ac₂O (20.5 ml, 217 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se agitó durante 1 hora a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con H₂O y Et₂O, y se secó bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar el producto del título (41.5 g, 198 mmol, rendimiento del 99.5%) en forma de sólido de color beige claro. t_R: 0.45 min (LC- MS 2); ESI- MS: 211 [M+H]⁺; ESI- MS: 209 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Paso 67,3: 3,8- dimetil- 6- nitro- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridina



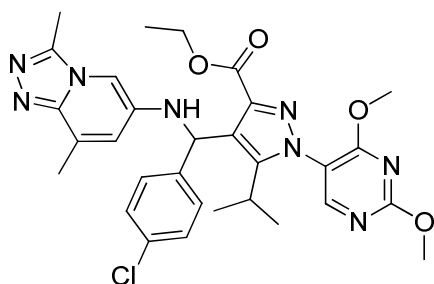
- 10 A una suspensión de N'- (3- metil- 5- nitropiridin- 2- il) acetohidrazida (Paso 67.2) (41.5 g, 198 mmol) en dioxano (180 ml) se añadió AcOH (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente y la cristalización se facilitó mediante la adición de Et₂O (700 ml) durante un período de 3 horas. Después de agitar la suspensión durante 3 horas a 0 °C, se recolectaron los cristales, se lavaron con Et₂O y se secaron para proporcionar el producto del título (23.4 g, 119 mmol, rendimiento 60%) como un sólido de color amarillo claro. t_R: 0.51 min (LC- MS 2); ESI- MS: 193 [M+H]⁺ (LC- MS 2); TLC (EtOAc/MeOH 9:1) R_f = 0.35; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.60 (s, 3H) 2.80 (s, 3H) 7.87 (d, J= 1.9 Hz, 1H) 9.45 (d, J= 1.8 Hz, 1H).

Paso 67.4: 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina



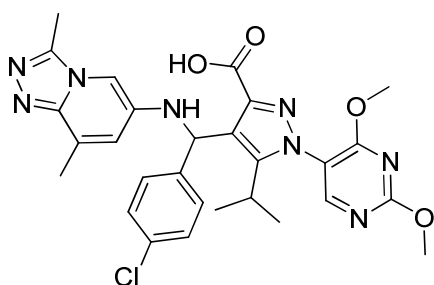
- 20 Una suspensión de 3,8- dimetil- 6- nitro- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridina (Paso 67.3) (14. g, 71. mmol) y Pd al 10%/C (2.5 g, 25. mmoles) en MeOH (300 ml) se agitó durante 5 horas bajo 4 bar de atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se añadió más Pd al 10%/C y la mezcla de reacción se agitó 1 hora más en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/(CH₂Cl₂- MeOH 19:1) 50- 100% (CH₂Cl₂- MeOH 19:1)) para proporcionar el producto del título como sólido amarillo. t_R: 0.29 min (LC- MS 2); ESI- MS: 163 [M+H]⁺ (LC- MS 2); TLC (CH₂Cl₂- MeOH 9:1) R_f = 0.26; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.43 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 5.05 (br. s, 2H) 6.75 (br. s, 1H) 7.18 (br. s, 1H).

Paso 67.5: 4- ((4- clorofenil)((3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo



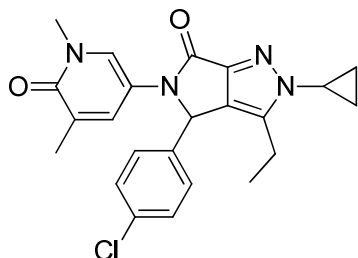
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 10.3 usando 4- ((4-clorofenil)(hidroxi)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Paso 46.11) y 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (paso 67.4) durante la noche a temperatura ambiente. tr: 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 605 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 67.6: Ácido 4- ((4- clorofenil)((3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)amino)metil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxílico



10 El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 46.13 usando 4 - ((4- clorofenil) ((3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6 - il) amino) metil) - 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- isopropil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (Etapa 67.6). tr: 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 577 [M+H]⁺; ESI- MS: 575 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 68: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

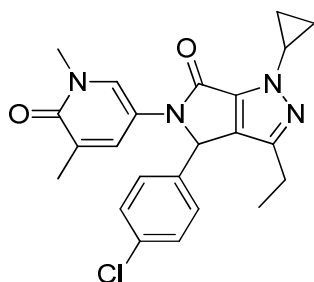


15

20 A una solución de 5 - (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 60.1) (300 mg, 0.698 mmol) en EtOH (1.5 ml) se añadió hidrocloreuro de ciclopropilhidrazina (99 mg, 0.907 mmol) y trietilamina (0.126 ml, 0.907 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 0.5 horas a 70 °C y durante 0.5 h a 90 °C. El ácido sulfámico (102 mg, 1.047 mmol) y AcOH (1.5 ml) se añadieron a la mezcla y la reacción se sometió a irradiación en MW durante 2 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc/MeOH (20:80:8 a 10:1). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 12- 17% en 6 min_ total 11 min) para proporcionar el producto del título (16 mg, 0.037 mmol, rendimiento del 5%) como un sólido amarillo. t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 423 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.24 (EtOAc/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.89 (t, J =7.6 Hz, 3 H) 1.03 - 1.24 (m, 4 H) 1.94 (s, 3 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 2.66 - 2.81 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 7.24 (d, J =8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, J =8.3 Hz, 3 H) 7.71 (d, J =2.6 Hz, 1 H).

Ejemplo 69: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

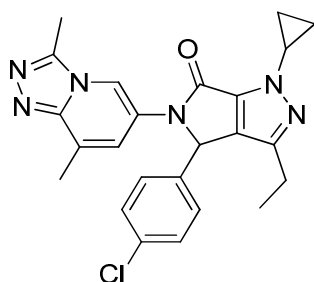


10

El compuesto se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando 5- (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- propionilpirrolidina - 2,3- diona (paso 60.1) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 7- 12% en 6 min_ total 11 min) para proporcionar el producto del título como espuma de color amarillo. t_R : 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 423 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.43 (EtOAc/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.87 (t, J =7.6 Hz, 3 H) 1.04 (dd, J =7.2, 1.7 Hz, 2 H) 1.19 - 1.29 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 3.82 (dt, J =7.3, 3.6 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 7.28 (d, J =8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, J =8.3 Hz, 3 H) 7.73 (d, J =2.5 Hz, 1 H).

20

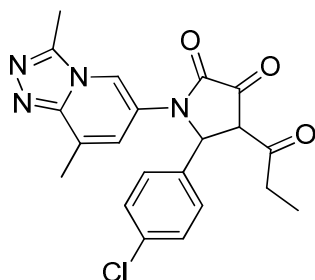
Ejemplo 70: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



25

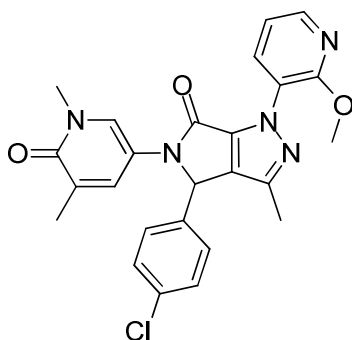
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 68 utilizando 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina - 2,3- diona (Paso 70.1) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (4- etil- piridina, gradiente de 13- 18% en 6 min total 11 min) para proporcionar el producto del título como espuma incolora. t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 447 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.36 (EtOAc/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.91 (t, J =7.6 Hz, 3 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 2.29 (dt, J =15.0, 7.6 Hz, 1 H) 2.38 (dt, J =15.1, 7.7 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (tt, J =7.4, 3.8 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

Paso 70.1: 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona



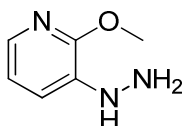
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 mediante 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (paso 67.4), 4- clorobenzaldehído y 2,4- dioxohexanoato de etilo a 110 °C durante 4 h. t_R : 0.79 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411 $[M+H]^+$, ESI- MS: 409 $[M- H]^-$ (LC- MS 2).

5 **Ejemplo 71: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipirimidin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



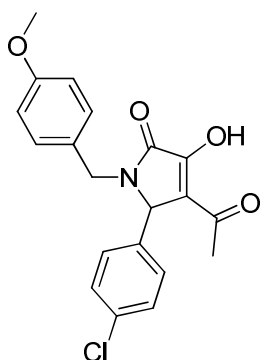
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 23 usando 4 - (4- clorofenil) - 1 - (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrol [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (paso 71.4) y 5- yodo- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 23.2) a 100 °C durante 16 horas. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna de sílice, gradiente de 22- 27% en 6 min total 11 min). t_R : 4.34 min (HPLC 1); t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 476 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.51 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Paso 71.1: 3- hidrazinil- 2- metoxipiridina



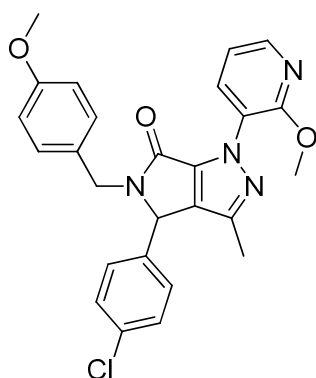
- 15 A una solución agitada de 3- amino- 2- metoxipiridina (5 g, 40.3 mmol) en HCl 6 N (80 ml) se añadió por goteo una solución de $NaNO_2$ (2.78 g, 40.3 mmol) en agua (50 ml) a 0 °C. Después de 30 min a esta temperatura, se añadió por goteo una solución de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (22.72 g, 101 mmol) en HCl 6 N (80 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 90 min a 0 °C. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 10- 11 con una solución de KOH al 40% en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (4.97 g, 33.9 mmol, rendimiento 84%) como aceite rojo. t_R : 0.31 min (LC- MS 2); ESI- MS: 140 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Paso 71.2: 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 3- hidroxil- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirrol- 2 (5H)- ona



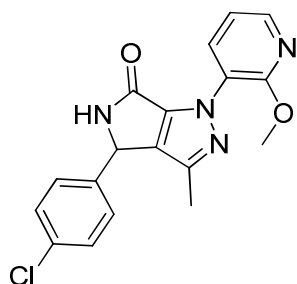
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 4- metoxibencilamina, 4- clorobenzaldehído y 2,4- dioxoalderato de etilo a 120 °C durante 3 h. El producto del título se precipitó a temperatura ambiente. t_R : 4.90 min (HPLC 1); t_R : 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 372 [M+H]⁺, ESI- MS: 370 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

- 5 Paso 71.3: 4- (4- clorofenil)- 5- (4- metoxibencil)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 3- hidroxi- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirrol- 2 (5H)- ona (Paso 71.2) y 3- hidrazinilo- 2- metoxipiridina (paso 71.1). t_R : 5.79 min (HPLC 1); t_R : 1.29 min (LC- MS 2); ESI- MS: 475 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.60 (hexano/EtOAc 1:1).

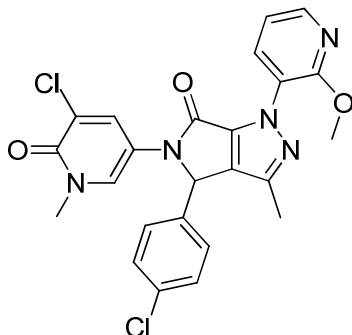
Paso 71,4: 4 - (4- clorofenil) - 1 - (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



- 15 A una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 5- (4- metoxibencil)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (paso 71.3) (2.8 g, 5.90 mmol) en CH₃CN (80 ml) y H₂O (20 ml) se añadió CAN (9.70 g, 17.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se

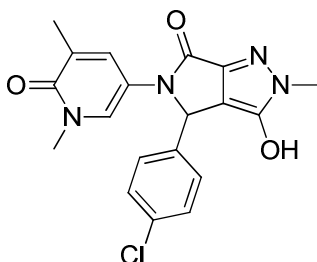
inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 2.5%). El residuo se trituró en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto del título (1.06 g, 2.93 mmol, rendimiento 50%) como un sólido blanco. t_R: 4,36 min (HPLC 1); t_R: 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 355 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0,39 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Ejemplo 72: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2- metoxi- piridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



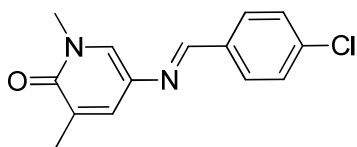
A una solución agitada de 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1) (250 mg, 0.636 mmol) y TEA (0.115 ml, 0.827 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió 3- hidrazinilo- 2- metoxipiridina (paso 71.1) (115 mg, 0.827 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a 90 °C. Se añadió ácido sulfámico (93 mg, 0.954 mmol) y AcOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a 115 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El residuo se purificó adicionalmente mediante SFC (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 13- 18% en 6 min_ total 11 min) y se trituró en hexano/Et₂O (2:1) para proporcionar el producto del título (13 mg, 0.026 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco. t_R: 4.55 min (HPLC 1); t_R: 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 496 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.41 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.02 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.45 (m, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 3 H) 8.28 - 8.33 (m, 1 H).

Ejemplo 73: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- hidroxil- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



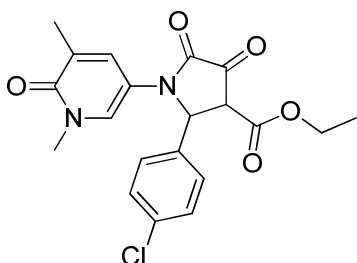
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 57 usando 2- (4- clorofenil)- 1- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dioxopirrolidina- 3- carboxilato de etilo (paso 73.2) y hidracina de metilo a reflujo durante 32 h. t_R: 0.68 min (LC- MS 2); ESI- MS: 385 [M+H]⁺, ESI- MS: 383 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/7.5%MeOH/1%AcOH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.44 (m, 3 H) 5.62 (s, 1 H) 7.09 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.17 - 7.34 (m, 3 H) 7.60 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 73.1: (E)- 5- ((4- clorobencilideno) amino)- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona



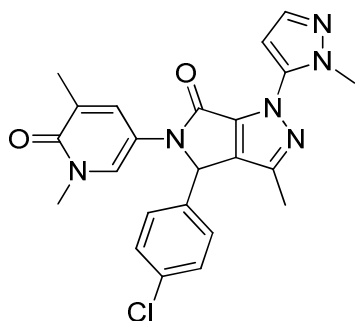
- 5 A una solución agitada de 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 20.2) (5.2 g, 376 mmoles) en EtOH (100 ml) se añadieron 4- cloro- benzaldehído (5.04 g, 35.8 mmoles) y AcOH (0.410 ml, 7.17 mmol). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y la mezcla cruda resultante se trituró en Et₂O para proporcionar el producto del título (7.6 g, 29.2 mmol) como sólido de color beige. t_R: 0.92 min (LC- MS 2).

Paso 73,2: 2 - (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il) - 4,5- dioxopirrolidina- 3- carboxilato de etilo



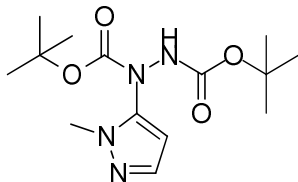
- 10 A una solución agitada de (E) - 5 - ((4- clorobenciliden) amino) - 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 73.1) (4 g, 15.34 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió sal de sodio de oxalacetato de dietilo (6.45 g, 30.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ y agua y las dos fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se trituró en Et₂O para proporcionar el producto del título (4.42 g, 8.34 mmol, rendimiento 54%) como un sólido de color beige. t_R: 0.86 min (LC- MS 2); ESI- MS: 403 [M+H]⁺, ESI- MS: 401 [M- H]⁻ (LC- MS 2).
- 15

Ejemplo 74: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



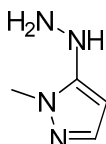
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 58 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1) y 5- hidrazinilo- 1- metil- 1H- pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 4%) seguido de SFC preparativa acquiral (columna de 4- etil- piridina, gradiente de 11- 16% en 6 min _total 11 min). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.94 (s, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.33 - 7.47 (m, 5 H) 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1 H).
- 25

Paso 74.1: 1 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) hidrazina- 1,2- dicarboxilato de di- terc- butilo



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 46.7 utilizando 1- metil- 5- bromopirazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 30%). t_R : 4.46 min (HPLC 1); t_R : 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 496 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.51 (Hexano/EtOAc 1:1).

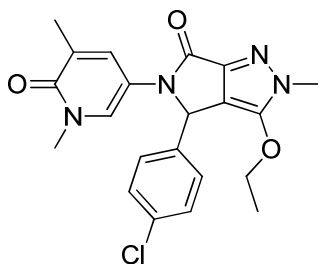
Paso 74.2: 5- hidrazinil- 1- metil- 1H- pirazol



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 17.2 utilizando 1 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) hidrazina- 1,2- dicarboxilato de di- terc- butilo (paso 74.1). ESI- MS: 113 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

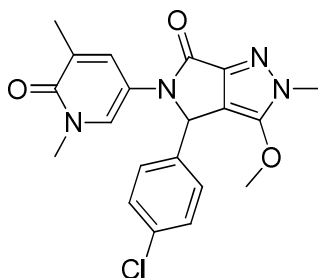
10 Ejemplo 75: VACIO

Ejemplo 76: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etoxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



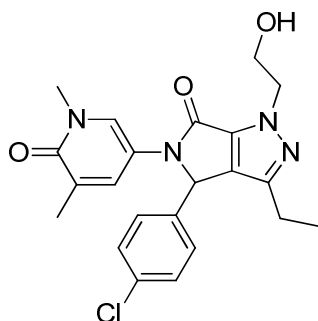
Se añadió NaH (19.19 mg, 0.48 mmol) a una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- hidroxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 73) (142 mg, 0.369 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió yodoetano (0.036 ml, 0.443 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1% amoníaco/7.5% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar, después de la trituración en Et_2O , el producto del título (77 mg, 0.186 mmol, rendimiento 50%) como un sólido blanco. t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 413 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.39 (1% amoníaco/7.5% MeOH/ CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.09 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.60 - 3.77 (m, 4 H) 3.89 - 4.03 (m, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.25 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.44 (m, 3 H) 7.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H).

Ejemplo 77: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metoxi- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



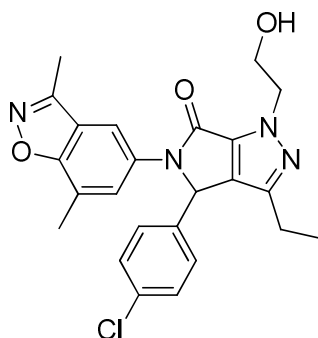
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 76 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- hidroxil- 2- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 73) y yoduro de metilo t_R : 0,86 min (LC- MS 2); ESI- MS: 399 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.33 (1% amoniaco/7.5%MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 7.19 - 7.42 (m, 5 H) 7.64 (d, J =2.7 Hz, 1 H).

Ejemplo 78: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



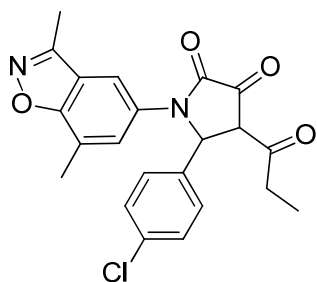
10 A una solución de 2- hidraziniletanol (76 mg, 1.0 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió 5 - (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3 - il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 60.1) (204 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 70 °C y durante 0.5 horas a 90 °C en el MW. El volumen de MeOH se redujo a 1 ml y se añadió AcOH (2 ml) y ácido sulfámico (97 mg, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 110 °C en el MW. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se basificó con solución de K₂CO₃ al 20% y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 80:20:2 a 0:10:1) luego se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 15- 20% en 6 min_ total 11 min) para proporcionar el producto del título (97 mg, 0.225 mmol, rendimiento 45%) como una espuma incolora. t_R : 0.84 min (LC- MS 2); ESI- MS: 427 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.21 (EtOAc/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.91 (t, J =7.6 Hz, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.25 - 2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.44 (t, J =6.3 Hz, 1 H) 3.95 - 4.05 (m, 2 H) 4.43 (dd, J =5.6, 3.7 Hz, 2 H) 5.50 (s, 1 H) 6.91 - 7.03 (m, 4 H) 7.25 (d, J =8.3 Hz, 2 H).

Ejemplo 79: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



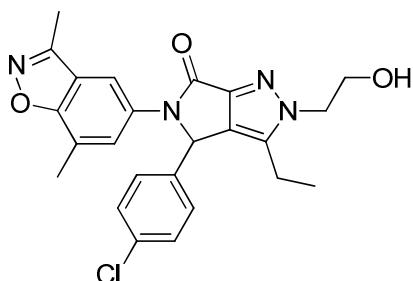
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 usando 5 - (4- clorofenil) - 1 - (3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol- 5- il)- 4- propionilpirrolidina- 2 ,3- diona (Paso 79.1) y 2- hidraziniletanol. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 90:10:1 a 50:50:5 a 0:10:1). t_R : 1.10 min (LC- MS 2); ESI- MS: 451 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 79.1: 5 - (4- clorofenil) - 1 - (3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol- 5- il)- 4- propionilpirrolidina- 2 ,3- diona

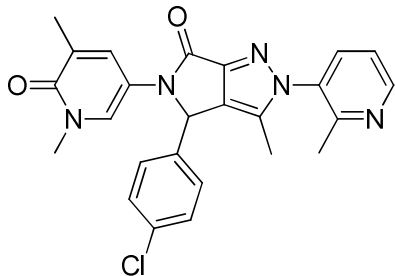


El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 utilizando 3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol- 5- amina (Paso 46.6) a 110 °C durante 5 h. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/CH₂Cl₂/MeOH 20:80:8 a 100:10) seguido por recristalización en EtOAc/hexano. t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.18 (EtOAc).

Ejemplo 80: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- etil- 2- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

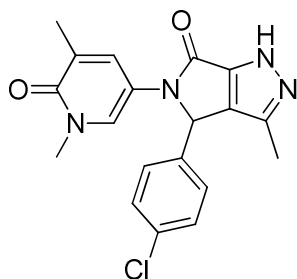


El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 79 usando 5 - (4- clorofenil) - 1 - (3,7- dimetilbenzo [d] isoxazol- 5- il)- 4- propionilpirrolidina- 2 ,3- diona (Paso 9.1) y 2- hidraziniletanol. t_R : 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 451 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 81: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (2- metilpiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

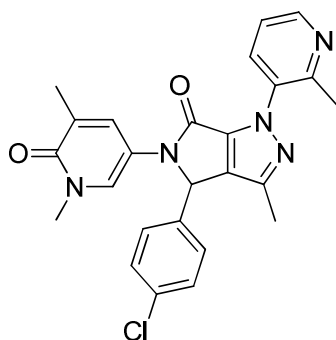
- 5 A una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- i)- 3- metil- 4,5- dihiropirrolol[3,4- c]piazol- 6(1H)- ona (Paso 81.1) (200 mg, 0.42 mmol) en CAN (4 ml) con tamices moleculares (4 g) en Ar se añadió ácido 2- metilpiridina- 3- borónico (166 mg, 1.085 mmol), piridina (0.088 ml, 1.085 mmol) y cobre (II) acetato (148 mg, 0.813 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 10 min a 65 °C. Se añadió ácido 2- metilpiridina- 3- borónico (1.485 g, 10.85 mmol) en porciones durante un período de 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1,5- 5%). seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4- etil- piridina, gradiente de 13- 18% en 6 min total 11 min) y se trituró en hexano/Et₂O (1:1) para proporcionar el producto del título (11 mg, 0.024 mmol, rendimiento del 4%). t_R: 3.20 min (HPLC 1); t_R: 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 460 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.28 - 7.49 (m, 6 H) 7.77 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=7.8, 1.56 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=4.9, 1.4 Hz, 1 H).
- 10
- 15

Paso 81.1: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



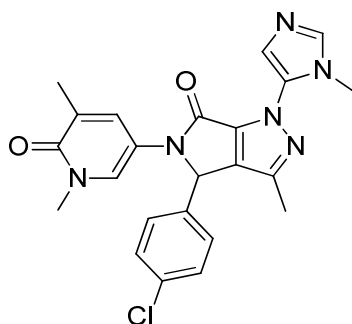
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1). t_R: 3.36 min (HPLC 1).

Ejemplo 82: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (2- metilpiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



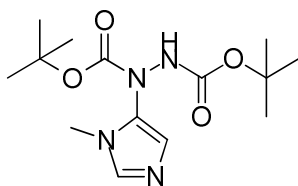
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 81 t_R : 3.37 min (HPLC 1); t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 460 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.53 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 7.30 - 7.46 (m, 6 H) 7.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1 H).

Ejemplo 83: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- imidazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



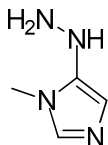
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 3- cloro- 1- metilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 57.1) y 5- hidrazinil- 1- metil- 1H- imidazol (etapa 83.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2- 5%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna NH_2 , gradiente de 22- 27% en 6 min_ total 11 min) y trituración en Hex/ Et_2O (1:1). t_R : 3.13 min (HPLC 1); t_R : 0.80 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.49 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 6.16 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 5 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H).

Paso 83.1: 1 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) hidrazina- 1,2- dicarboxilato de di- terc- butilo



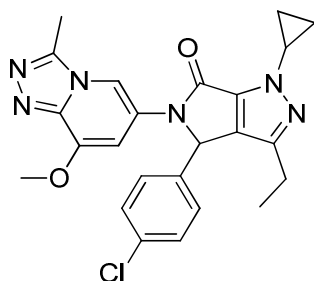
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 46.7 usando 5- bromo- 1- metilimidazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 1- 4%). t_R : 3.29 min (HPLC 1); t_R : 0.72 min (LC- MS 2); ESI- MS: 313 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.49 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1).

Paso 83.2: 5- hidrazinil- 1- metil- 1H- imidazol



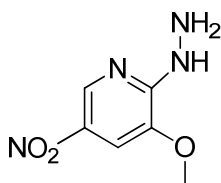
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 17.2 utilizando 1 - (1- metil- 1H- imidazol- 5- il) hidrazina- 1 ,2- dicarboxilato de di- terc- butilo (paso 83.1) a temperatura ambiente durante 2 horas.
5 ESI- MS: 113 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 84: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- etil- 5- (8- metoxi- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



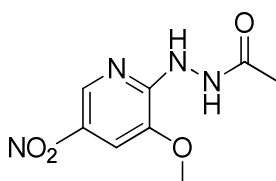
10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando 5- (4- clorofenil)- 1- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 84.5) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina en MeOH. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (propil- piridil- urea, gradiente de 15- 20% en 6 min_ total 11 min). t_R: 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 84.1: 2- hidrazinil- 3- metoxi- 5- nitropiridina



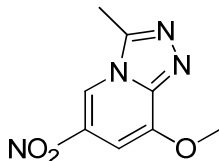
15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 67.1 utilizando 2- cloro- 3- metoxi- 5- nitropiridina. t_R: 0.46 min (LC- MS 2); ESI- MS: 185.0 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 183 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Paso 84.2: N⁻- (3- metoxi- 5- nitropiridin- 2- il)acetohidrazida



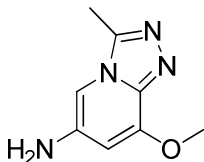
- 5 A una suspensión de 2- hidrazinilo- 3- metoxi- 5- nitropiridina (Paso 84.1) (20 g, 106 mmol) en dioxano (170 ml) se añadió a temperatura ambiente Ac_2O (13.1 ml, 138 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (700 ml) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O y Et_2O , y se secó bajo presión reducida a 50 °C para proporcionar el producto del título (23.3 g, 101 mmol, rendimiento 95%) como un sólido amarillo. t_R : 0.45 min (LC- MS 2); ESI- MS: 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); ESI- MS: 225 $[\text{M}- \text{H}]^-$ (LC- MS 2).

Paso 84,3: 8- metoxi- 3- metil- 6- nitro- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridina



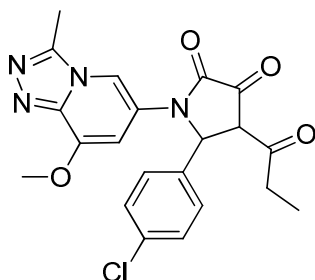
- 10 A una suspensión de N'-(3- metoxi- 5- nitropiridin- 2- il) acetohidrazida (Paso 84.2) (23.3 g, 84 mmoles) en CH_3CN (200 ml) se añadió DIEA (11.1 ml, 63.3 mmol) y por goteo POCl_3 (11.8 ml, 127 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas a 90 °C. La mezcla enfriada se añadió lentamente a agua (600 ml), se agitó durante 30 min antes de neutralizar la mezcla con NaHCO_3 sólido a pH 6.5. El producto se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 6:1. Los extractos combinados se lavaron con H_2O , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/ EtOAc/MeOH 50:50:5 a 0:50:5)
- 15 seguido por recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O}$. t_R : 0.49 min (LC- MS 2); ESI- MS: 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.79 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 7.29 (d, $J=1.7$ Hz, 1H) 9.25 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

Paso 84.4: 8- metoxi- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 67.4 usando 8- metoxi- 3- metil- 6- nitro- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridina (paso 84.3). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 - MeOH 9:1) para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo. TLC (CH_2Cl_2 - MeOH 10:1) $R_f = 0.16$; t_R : 0.31 min (LC- MS 2); ESI- MS: 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.45 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.08 (s, 2H) 6.36 (d, $J=1.2$ Hz, 1H) 6.97 (d, $J=1.2$ Hz, 1H).

Paso 84.5: 5-(4- clorofenil)- 1-(8- metoxi- 3- metil- [1,2,4] triazolo[4,3- a] piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona

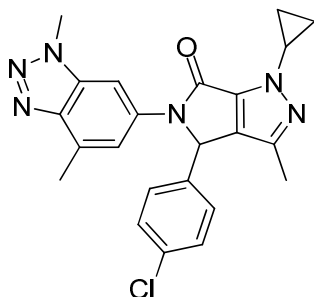


25

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 60.1 usando 8- metoxi- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (Paso 84.4) a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se diluyó con NaOH 0.5 N y se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas

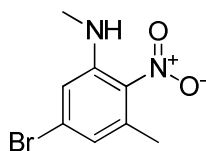
se lavaron con NaOH 0.1 N. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl 4N, se saturaron con NaCl y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. t_R : 0.77 min (LC- MS 2); ESI- MS: 427 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 425 [M-H]⁻ (LC- MS 2).

5 **Ejemplo 85: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,4- dimetil- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



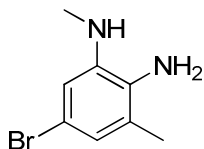
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H) - ona (paso 85.6) y 6- bromo- 1,4- dimetil- 1H- benzo [d] [1,2,3] triazol (paso 85.3) a 100 °C durante 16 horas. La purificación adicional mediante SFC preparativa aquiral (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 11- 16% en 6 min_total 11 min). t_R : 4.95 min (HPLC 1); t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.84 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 85.1: 5- bromo- N ,3- dimetil- 2- nitroanilina



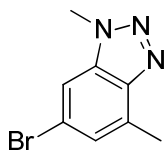
15 Un vial de MW se cargó con 5- bromo- 1- fluoro- 3- metil- 2- nitrobenzono (500 mg, 2.137 mmol) y metilamina 2 M en THF (5 ml, 10.0 mmoles). El vial de MW se selló y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de MW durante 30 min a 100 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (520 mg, 2.122 mmol, rendimiento 99%) como un sólido amarillo. t_R : 1.19 min (LC- MS 2); ESI- MS: sin ionización (LC- MS 2).

20 Paso 85.2: 5- bromo- N1 ,3- dimetilbenzono- 1 ,2- diamina



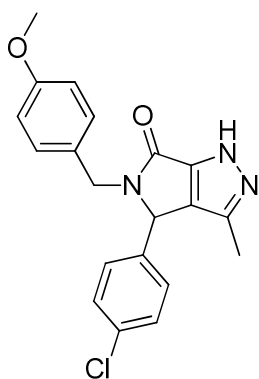
A una solución de 5- bromo- N ,3- dimetil- 2- nitroanilina (paso 85.1) (2,7 g, 11.02 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) se añadió níquel Raney (189 mg, 2.203 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (2.5 g, 10.56 mmol, rendimiento 96%) en forma de sólido blanco. t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 214 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 85.3: 6- bromo- 1 ,4- dimetil- 1H- benzo[d] [1,2,3]triazol



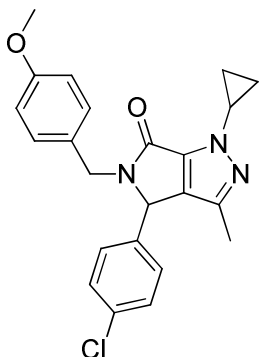
- 5 A una solución de 5-bromo-N1,3-dimetilbenzeno-1,2-diamina (paso 85.2) (2,5 g, 11.62 mmol) en HCl cc (15 ml, 494 mmol) se enfrió a 0 °C se añadió lentamente una solución de NaNO₂ (0.962 g, 13.95 mmol) en agua (25 ml). La mezcla resultante se dejó calentar y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaOH hasta pH básico, se produjo un precipitado. El sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (2.5 g, 9.95 mmol, rendimiento 86%) como un sólido de color beige. t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 228 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 85.4: 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 usando 4-acetil-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2(5H)-ona (Paso 71.2) e hidrato de hidrazina a 100 °C durante 16 horas. t_R 4.75 min (HPLC 1); t_R : 1.05 min (LC- MS 2); ESI- MS: 368 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 366 [M-H]⁻ (LC- MS 2).

Paso 85.5: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



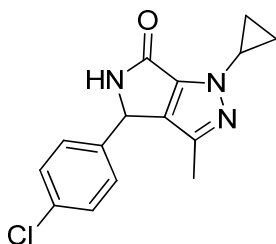
15

- A una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-5-(4-metoxibencil)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 85.4) (8.76 g, 23.82 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (4.09 g, 47.6 mmol), (II) acetato de cobre (5.19 g, 28.6 mmoles), Na₂CO₃ (5.05 g, 47.6 mmol) y 2,2'-bipiridina (3.72 g, 23.82 mmol) y la mezcla resultante se agitó 16 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una solución acuosa saturada. de

20

NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 15- 30%) para proporcionar el producto del título (3,27 g, 7.62 mmol, rendimiento 32%) como un sólido amarillo. t_R: 5.77 min (HPLC 1); t_R: 1.27 min (LC- MS 2); ESI- MS: 408 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.65 (hexano/EtOAc 1:1).

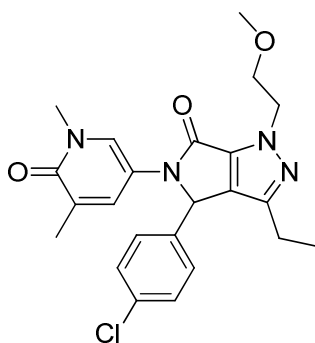
5 Paso 85.6: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (4- metoxibencil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 85.5) bajo la radiación MW 140 °C durante 2 horas. t_R: 4.22 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 288 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.31 (Hexano/EtOAc 1:1).

10

Ejemplo 86: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

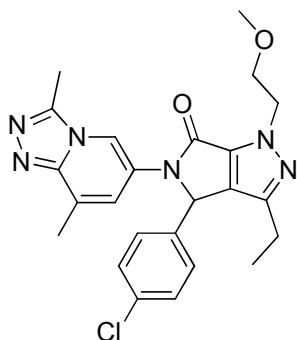


El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 78 5 - (4- clorofenil) - 1 - (1,5- dimetil- 6- oxo- 1 ,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 60.1), 2- metoxietil)hidrazina. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 80:20:2 a 0:10:1) seguido por SFC quiral preparativa (4- etil- piridina, gradiente de 8- 13% en 6 min_total 11 min). t_R: 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.93 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.26 - 2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

15

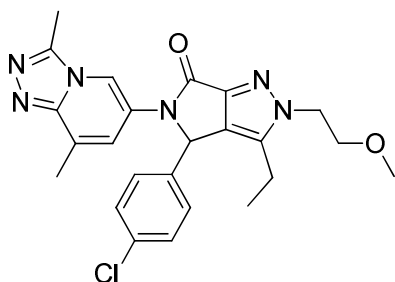
20

Ejemplo 87: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 86 utilizando 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazol[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 70.1). El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 75:25:5 a 5:1). t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 465 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 2.23 - 2.44 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.83 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

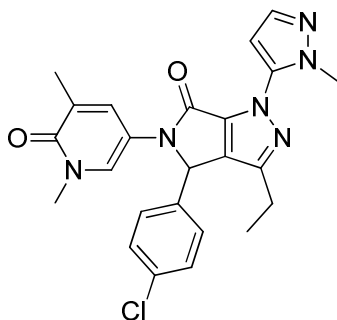
Ejemplo 88: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 2- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



10

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 87 utilizando 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 70.1). t_R : 0.90 min (LC- MS 2); ESI- MS: 465 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

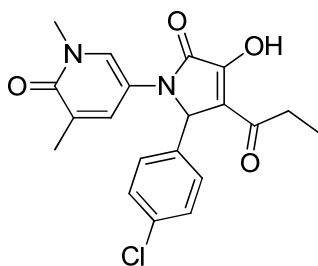
15 **Ejemplo 89: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 3- propionil- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 89.1) y 5-

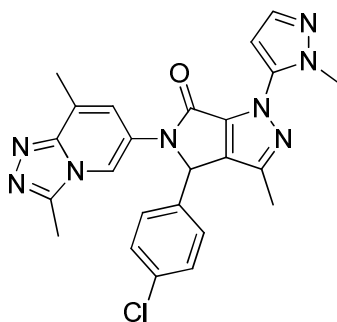
- hidrazinilo- 1- metil- 1H- pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco al 1%/5% MeOH/CH₂Cl₂) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4- etil- piridina, gradiente de 10- 15% en 6 min total 11 min) y la trituración en Et₂O. t_R: 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.42 (1% amoníaco/5% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 5 H) 7.58 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

Paso 89.1: 5- (2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 3- propionil- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona



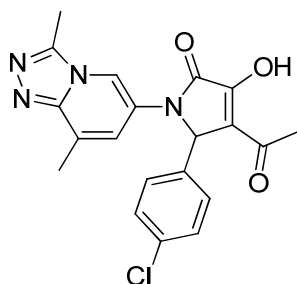
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 usando 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (Paso 20.2) a 100 °C durante 2 horas. t_R: 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 387 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.81 - 0.97 (m, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.59 - 2.88 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 5.81 (s, 1 H) 7.14 - 7.38 (m, 4 H) 7.44 (dd, J=2.8, 1.0 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 11.97 (br. s., 1 H).

- 15 **Ejemplo 90: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



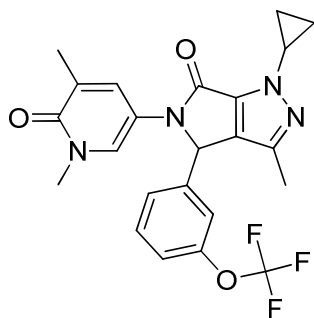
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 90.1) y 5- hidrazinilo- 1- metil- 1H- pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1% amoníaco/7.5% MeOH/CH₂Cl₂) y se trituró en Et₂O. t_R: 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 473 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.34 (1% amoníaco/7.5% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.58 - 6.68 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.37 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.45 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H).

- 25 Paso 90.1: 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona



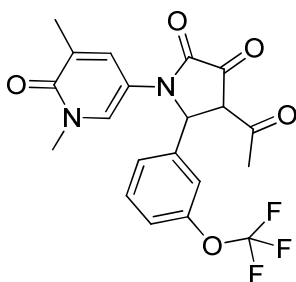
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 mediante 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (paso 67.4), 4- clorobenzaldehído y 2,4- dioxovalerato de etilo. t_R : 0.70 min (LC- MS 2); ESI- MS: 397 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

Ejemplo 91: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (3- (trifluorometoxi)fenil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



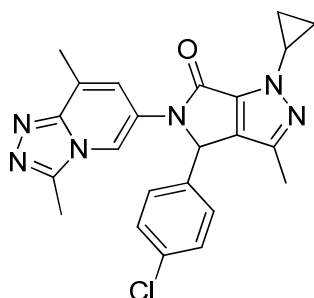
A una solución de 4- acetil- 1- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 5- (3- (trifluorometoxi)fenil)pirrolidina- 2,3- diona (Paso 91.1) (50 mg, 0.118 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió hidrocloreto de ciclopropilhidrazina (Paso 17.2) (25.7 mg, 0.237 mmol) y TEA (0.082 ml, 0.592 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 120 °C durante 2 horas. Se añadió AcOH para acidificar la mezcla de reacción y se agitó a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/(CH_2Cl_2/MeOH$ 19:1 NH_3) 0- 100%) para proporcionar el producto del título (10 mg, 0.021 mmol, rendimiento 18.1%) como una espuma amarilla. t_R : 1.03 min (LC- MS 2); ESI- MS: 459 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 1.24 (br. s., 3 H) 1.93 (s, 6 H) 3.37 - 3.39 (m, 1 H) 3.81 (br. s., 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.22 - 7.57 (m, 5 H) 7.76 (br. s., 1 H).

Paso 91.1: 4- acetil- 1- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 5- (3- (trifluorometoxi)fenil)pirrolidina- 2,3- diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2), 3- trifluorometoxi- benzaldehído y acetopiruvato de etilo a 110 °C durante 4 horas t_R : 0.79 min (LC- MS 2); ESI- MS: 423 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 421 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 92: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

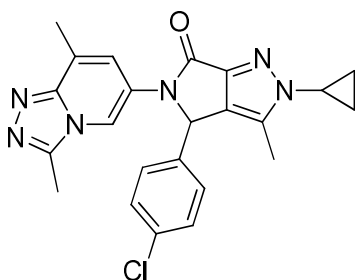


Una mezcla de 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxi- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 92.1) (630 mg, 1.588 mmol) y clorhidrato de ciclopropilhidrazina (517 mg, 4.76 mmol) en EtOH (8 ml) y tolueno (8 ml) se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂/ acuoso saturado. de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco al 1%/MeOH al 5%/CH₂Cl₂) Para proporcionar el producto del título (412 mg, 0.952 mmol, rendimiento 59.9%) como una espuma amarilla. t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.28 (1% amoníaco/5%MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.98 - 1.11 (m, 2 H) 1.18 - 1.29 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 8.33 - 8.48 (m, 1 H).

Paso 92,1: 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxi- 1H- pirrol- 2(5H)- ona

Una mezcla de 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (paso 67.4) (2 g, 12.33 mmoles), 4- cloro- benzaldehído (1.576 g, 11.21 mmoles) y 2,4- dioxopentanoato de etilo (1.773 g, 11.21 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂/ NaOH 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y se desecharon, ya que no contenían el producto deseado. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 6N y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3.88 g, 8.80 mmol, rendimiento 79%) como una espuma de color beige. t_R : 0.70 min (LC- MS 2); ESI- MS: 397 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 6.14 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 8.53 (s, 1 H).

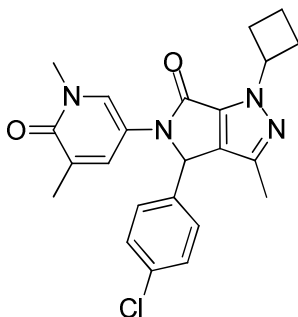
Ejemplo 93: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



30 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 92 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 98). t_R :

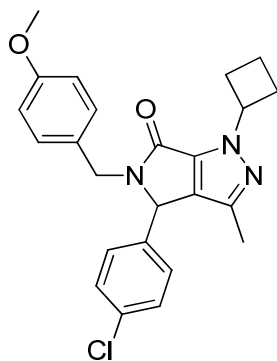
0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.20 (1% amoniaco/5%MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.95 - 1.24 (m, 4 H) 2.20 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.36 (s, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 94: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclobutil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclobutil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H) - uno (paso 94.1) y 5- yodo- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 23.2) 16 horas a 100 °C. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 0.5- 2%) seguido por trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.74 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 423 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.50 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.70 - 1.84 (m, 2 H) 1.90 - 1.94 (m, 6 H) 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.57 - 2.73 (m, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 4.91 - 5.04 (m, 1 H) 6.06 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

Paso 94.1: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclobutil- 5- (4- metoxibencil)- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



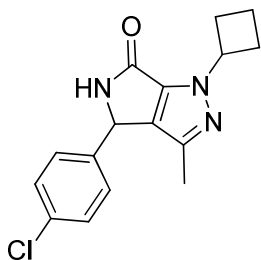
15

A una solución agitada de 4 - (4- clorofenil) - 5 - (4- metoxibencil)- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 85.4) (1 g, 2.72 mmol), PPh₃ (0.792 g, 3.02 mmol) y ciclobutanol (0,321 ml, 4,11 mmol) en THF (25 ml) bajo Ar se añadió por goteo DEAD en tolueno (1.424 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se se agitó 16 h a temperatura ambiente. Se añadió más PPh₃ (0.792 g, 3.02 mmol) y DEAD en tolueno (1.424 ml, 3.13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 10- 30%) para proporcionar el producto del título (899 mg, 2.024 mmol, rendimiento 75%) como un sólido blanco. t_R: 6.24 min (HPLC 1); t_R: 1.37 min (LC- MS 2); ESI- MS: 422 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.83 (hexano/EtOAc 1:1).

20

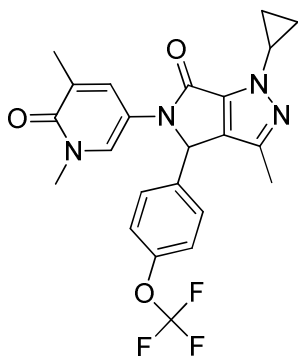
25

Paso 94.2: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclobutil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



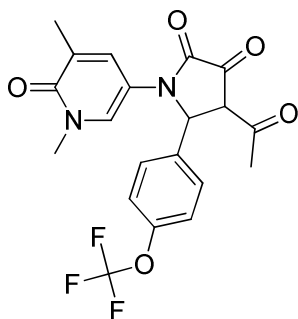
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (paso 94.1) bajo la radiación de MW 140 °C durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 15-35%) t_R : 4.75 min (HPLC 1); t_R : 1.05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 302 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.61 (Hexano/EtOAc 1:1).

Ejemplo 95: 1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



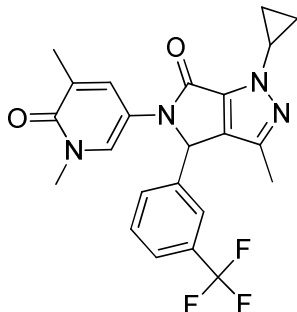
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona (Paso 95.1). t_R : 1.03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 459 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 95.1: 4-acetil-1-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina-2,3-diona



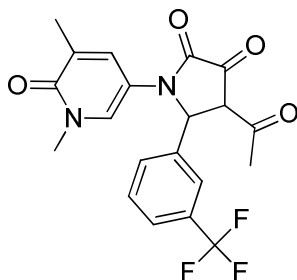
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5-amino-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (paso 20.2), 4-trifluorometoxi-benzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R : 0.79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 423 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ESI-MS: 421 [M-H]⁻ (LC-MS 2).

Ejemplo 96: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (3- (trifluorometil)fenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4- acetil- 1- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 5- (3- (trifluorometil)fenil)pirrolidina- 2,3- diona (Paso 96.1). t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 443 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.96 - 1.09 (m, 2 H) 1.19 - 1.29 (m, 2 H) 1.92 (d, J=10.7 Hz, 9 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.6 Hz, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 7.41 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 7.64 - 7.81 (m, 3 H).

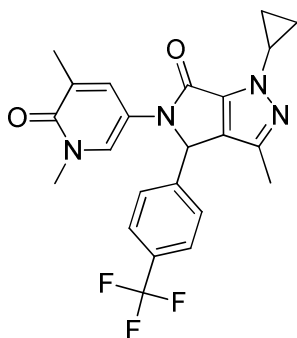
Paso 96.1: 4- acetil- 1- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 5- (3- (trifluorometil)fenil)pirrolidina- 2,3- diona



10

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2), 3- trifluorometilbenzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R : 0.76 min (LC- MS 2); ESI- MS: 407 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 405 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

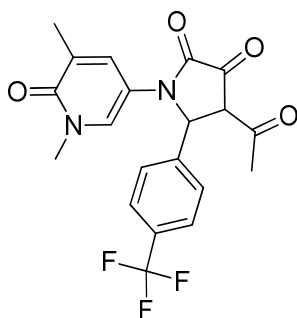
- 15 **Ejemplo 97: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (4- (trifluorometil)fenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 91 utilizando 4- acetil- 1- (1,5-

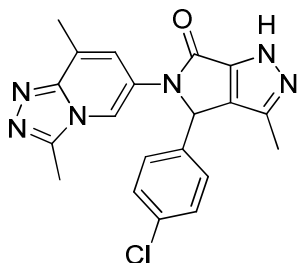
dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 5- (4- (trifluorometil)fenil)pirrolidina- 2,3- diona (Paso 97.1) a 120 °C durante 4 horas. t_R : 1,01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 443 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.04 (dd, J=7.4, 2.1 Hz, 2 H) 1.17 - 1.28 (m, 2 H) 1.93 (d, J=13.7 Hz, 6 H) 3.36 (br. s., 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1 H).

- 5 Paso 97.1: 4- acetil- 1- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 5- (4- (trifluorometil)fenil)pirrolidina- 2,3- diona



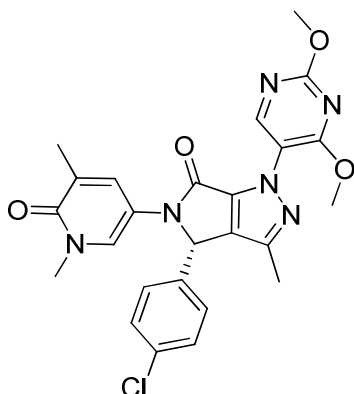
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 usando 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2), 4- trifluorometilbenzaldehído y acetopiruvato de etilo. t_R : 0.76 min (LC- MS 2); ESI- MS: 407 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 405 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

- 10 **Ejemplo 98: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



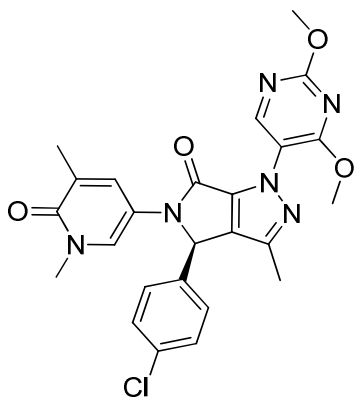
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 90.1) e hidrato de hidrazina. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7.5% MeOH/CH₂Cl₂) y se trituró en Et₂O. t_R : 0.75 min (LC- MS 2); ESI- MS: 393 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.23 (7.5% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 6.48 (s, 1 H) 7.19 - 7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H) 13.49 (br. s., 1 H).

- 20 **Ejemplo de Referencia 99: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



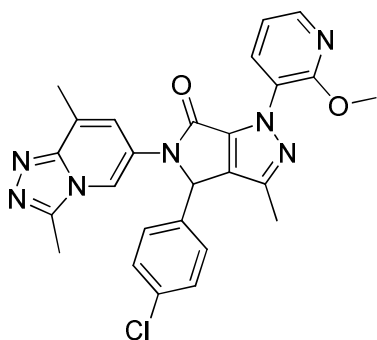
El compuesto del título (206 mg, 0,406 mmol, rendimiento del 32,7%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 70:30 isocrático 6.5 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 52) (630 mg, 1.43 mmol). En segundo lugar la purificación mediante cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD- H 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH/MeOH 50:50 isocrático en 17 min; flujo: 12 ml/min, detección 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 507 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 100: (R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



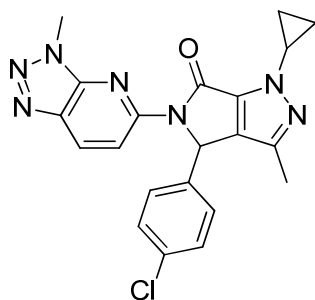
El compuesto del título (199 mg, 0,393 mmol, rendimiento 31.6%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee = 98.8%) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar/Waters SFC- 100 MS; columna: Chiralpak AD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 70:30 isocrático 6.5 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 52) (630 mg, 1.43 mmol). En segundo lugar la purificación mediante cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD- H 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH/MeOH 50:50 isocrático en 17 min; flujo: 12 ml/min, detección 270 nm). t_R: 4.24 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 507 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 101: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



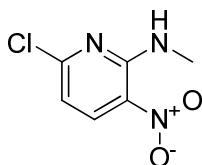
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4- acetil- 5- (4-clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 90.1) y 3- hidrazinil- 2- metoxipiridina (etapa 71,1). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco al 1%/MeOH al 5%/CH₂Cl₂) seguido de SFC preparativa aquiral (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 12- 17% en 6 min total 11 min) y se trituró en Et₂O. *t_R*: 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 500 [M+H]⁺ (LC- MS 2); *R_f* = 0.33 (1% amoníaco/5% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.59 (s, 1 H) 7.21 (dd, *J*=7.6, 5.01 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 4 H) 8.00 (dd, *J*=7.6, 1.71 Hz, 1 H) 8.33 (dd, *J*=4.9, 1.6 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 102: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



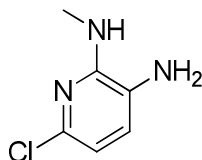
Un matraz se cargó con 5- cloro- 3- metil- 3H- [1,2,3] triazolo [4,5- b] piridina (Paso 102.3) (132 mg, 0.782 mmol), 4 - (4- clorofenil) - 1- ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolol [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 85.6) (150 mg, 0.521 mmoles) Pd₂(dba)₃ (47.7 mg, 0.052 mmol), fosfato de xanteno (60.3 mg, 0.104 mmol) y Cs₂CO₃ (340 mg, 1.043 mmol) en dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El paladio se retiró usando un cartucho Varian PL- tiol MP SPE y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano) para proporcionar, después de la trituración en Et₂O, el producto del título (153 mg, 0.357 mmol, rendimiento del 68%) como un sólido blanco. *t_R*: 1.20 min (LC- MS 2); ESI- MS: 420 [M+H]⁺ (LC- MS 2); *R_f* = 0.24 (50% EtOAc/Hexano); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.99 - 1.16 (m, 2 H) 1.21 - 1.35 (m, 2 H) 1.95 (d, *J*=3.6 Hz, 3 H) 3.87 (td, *J*=7.3, 3.6 Hz, 1 H) 4.14 (d, *J*=3.7 Hz, 3 H) 6.63 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 2 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H) 8.30 - 8.48 (m, 1 H) 8.54 (dt, *J*=9.2, 3.2 Hz, 1 H).

25 Paso 102.1: 6- cloro- N- metil- 3- nitropiridin- 2- amina



- Se añadió metilamina 2M en THF (67 ml, 134 mmol) a una solución agitada de 2,6- dicloro- 3- nitropiridina (12, 93 g, 67 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida; el residuo se particionó entre agua y EtOAc y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25% /hexano) para proporcionar el producto del título (10.54 g, 53.4 mmol, rendimiento 80%) como un sólido amarillo. t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 187 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexano).

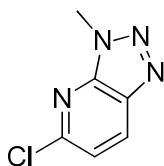
Paso 102,2: 6- cloro- N2- metilpiridina- 2 ,3- diamina



10

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 85.2 usando 6- cloro- N- metil- 3- nitropiridin- 2- amina (Paso 102.1) a temperatura ambiente durante 23 horas. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25%/hexano) para proporcionar un sólido de color púrpura. t_R : 0.64 min (LC- MS 2); ESI- MS: 158 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.12 (25% EtOAc/Hexano).

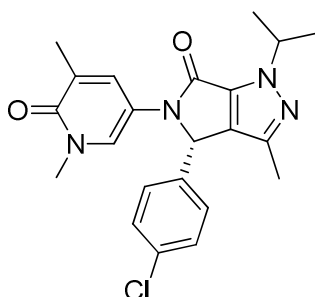
- 15 Paso 102.3: 5- cloro- 3- metil- 3H- [1,2,3] triazolo [4,5- b] piridina



20

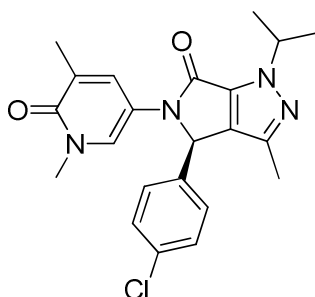
Se añadió NaNO₂ (350 mg, 5.08 mmol) a una solución agitada de 6- cloro- N2- metilpiridina- 2 ,3- diamina (Paso 102.2) (800 mg, 5.08 mmol) en HCl 2 N (8 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano) para proporcionar el producto del título (545 mg, 3.23 mmol, rendimiento 64%) como un sólido de color beige. t_R : 0.69 min (LC- MS 2); ESI- MS: 168/170 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.46 (50% EtOAc/hexano); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 4.25 (s, 3 H) 7.44 - 7.62 (m, 1 H) 8.62 (d, J=8.6 Hz, 1 H).

- 25 **Ejemplo de Referencia 103: (S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



5 El compuesto del título (163 mg, 0.397 mmol, rendimiento del 36.5%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 100%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 78:22 isocrático; flujo: 60 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 63) (446 mg, 1.085 mmol) y trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

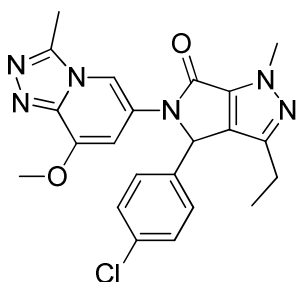
Ejemplo 104: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



10

15 El compuesto del título (172 mg, 0.419 mmol, rendimiento del 38.6%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99.1%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 78:22 isocrático; flujo: 60 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 63) (446 mg, 1.085 mmol) y trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 0.99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 411 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

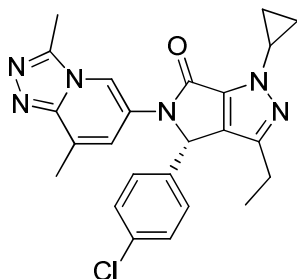
Ejemplo 105: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-etil-5-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando 5-(4-clorofenil)-

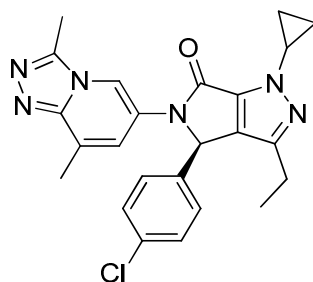
1- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 84.5) y hidracina de metilo en MeOH. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 75:25:5 a 5:1) seguido de SFC preparativa aquiral (propil- piridil- urea, gradiente de 13- 18% en 6 min total 11 min). t_R : 0.89 min (LC- MS 2); ESI- MS: 437 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

5 **Ejemplo de Referencia 106: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



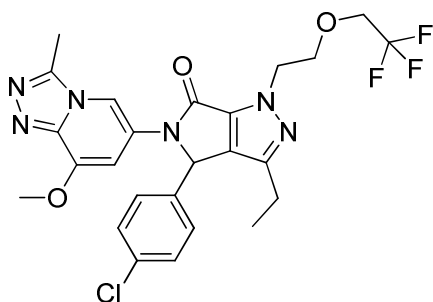
10 El compuesto del título (112 mg, 0.246 mmol, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99.2\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD- H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ /EtOH/isopropilamina 70:30: 0.3 isocrática, después de 10 min de 50:50, tiempo de ciclo 20 min; flujo: 160 ml/min, detección 265 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 447 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

15 **Ejemplo 107: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



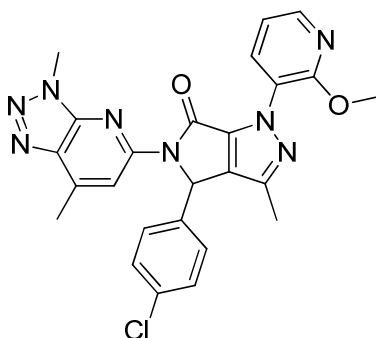
20 El compuesto del título (109 mg, 0.239 mmol, rendimiento del 43%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 98.8\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD- H 50 x 250 nm; fase móvil: $scCO_2$ /EtOH/isopropilamina 70:30: 0.3 isocrática, después de 10 min de 50:50, tiempo de ciclo 20 min; flujo: 160 ml/min, detección 265 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 71) (250 mg, 0.559 mmol). t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 447 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.91 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.00 - 1.11 (m, 2 H) 1.20 - 1.30 (m, 2 H) 2.21 - 2.43 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.85 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

25 **Ejemplo 108: 4- (4- clorofenil)- 3- etil- 5- (8- metoxi- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- 2,2,2- trifluoroetil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



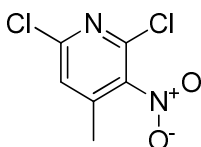
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 68 utilizando clorhidrato de 5-(4-clorofenil)-1-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-4-propionilpirrolidina-2,3-diona (Paso 84.5) y (2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)hidracina en MeOH y TEA. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH 75:25:5 a 5:1) seguido de SFC preparativa aquiral (propil-piridil-urea, gradiente de 13-18% en 6 min total 11 min). t_R : 1.04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 109: 4-(4-clorofenil)-5-(3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-a]piridin-5-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 102 usando 5-cloro-3,7-dimetil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (etapa 109.4) y 4-(4-clorofenil)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (paso 71.4). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%/hexano) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4-etil-piridina, gradiente de 6-11% en 6 min total 11 min). t_R : 1.25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (40%EtOAc/hexano);
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 6.74 (s, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 7.36 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.49 (m, J=8.6 Hz, 2 H) 7.96 - 8.05 (m, 1 H) 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.28 - 8.38 (m, 1 H).

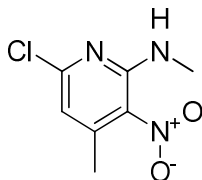
Paso 109.1: 2,6-dicloro-4-metil-3-nitropiridina



- 20 A una suspensión de 2,6-dicloro-4-metilpiridina (1 g, 6.17 mmol) en anhídrido de ácido trifluoroacético (5 ml, 35.4 mmoles) enfriado a 0 °C se añadió por goteo ácido nítrico (0.579 ml, 12.96 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución enfriada de metabisulfito de sodio (1.183 g, 6.17 mmol) en agua (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 usando solución de NaOH 8N y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión

reducida para proporcionar el producto del título (1.187 g, 5.73 mmol, rendimiento 93%) como un sólido blanco. t_R : 1.07 min (LC- MS 2); ESI- MS: 208 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.90 (s, 1 H).

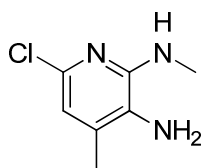
Paso 109.2: 6- cloro- N ,4- dimetil- 3- nitropiridin- 2- amina



5

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 102.2 usando 2,6- dicloro- 4- metil- 3- nitropiridina (Paso 109.1) a temperatura ambiente durante 30 min. t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 202 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.72 (25% EtOAc/hexano); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 2.90 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 6.73 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.9 Hz, 1 H).

10 Paso 109.3: 6- cloro- N2 ,4- dimetilpiridina- 2 ,3- diamina

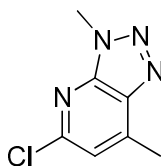


Un matraz se cargó con 6- cloro- N ,4- dimetil- 3- nitropiridin- 2- amina (Paso 109.2) (1 g, 4.96 mmol), hierro (1.385 g, 24.80 mmol) y NH₄Cl 7N (21.26 ml, 149 mmol) en EtOH (40 ml) y la mezcla resultante se calentó y agitó a 85 °C durante 30 min. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano) para proporcionar el producto del título (660 mg, 3.85 mmol, rendimiento 78%) como un sólido de color beige. t_R : 0.74 min (LC- MS 2); ESI- MS: 172 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.39 (50% EtOAc/hexano); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.98 (s, 3 H) 2.77 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 5.91 (d, J=4.3 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H).

15

20

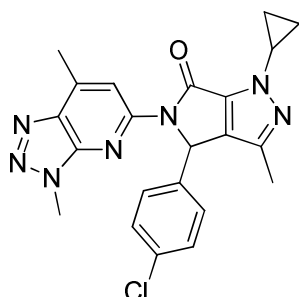
Paso 109.4: 5- cloro- 3 ,7- dimetil- 3H- [1,2,3] triazolo [4,5- b] piridina



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 102.3 usando 6- cloro- N2 ,4- dimetilpiridina- 2 ,3- diamina (Paso 109.3). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 25%/hexano) para proporcionar el producto del título (545 mg, 3.23 mmol, rendimiento 64%) como un sólido de color beige. t_R : 0.78 min (LC- MS 2); ESI- MS: 183 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.41 (25% EtOAc/hexano); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 4.25 (s, 3 H) 7.39 - 7.53 (m, 1 H).

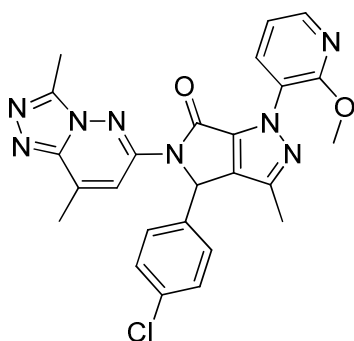
25

Ejemplo 110: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,7- dimetil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



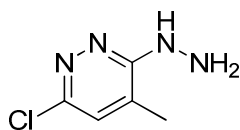
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 102 usando 5- cloro- 3 ,7- dimetil- 3H- [1,2,3] triazolo [4,5- b] piridina (etapa 109.4) y 4 - (4- clorofenil) - 1 - ciclopropil- 3- il- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (paso 85.6). La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (75 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 25- 45%). t_R : 5.69 min (HPLC 1); t_R : 1.26 min (LC- MS 2); ESI- MS: 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.58 (EtOAc/hexano 1:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.02 - 1.11 (m, 2 H) 1.19 - 1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.78 - 3.87 (m, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 6.58 (s, 1 H) 7.31 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H) 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H).

Ejemplo 111: 4 - (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



El producto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4 - (4- clorofenil) - 1 - (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (paso 71.4) y 6- cloro- 3 ,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1- 5%), seguida de SFC preparativa aquiral (columna Propil- piridil- urea, gradiente de 9- 14% en 6 min total 11 min). t_R : 4.71 min (HPLC 1); t_R : 1.10 min (LC- MS 2); ESI- MS: 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.44 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=7.8, 5.1$ Hz, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.32 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H).

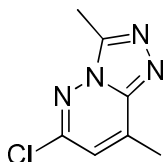
Paso 111.1: 6- cloro- 3- hidrazinil- 4- metilpiridazina



Una mezcla de 3,6- dicloro- 4- metil- piridazina (5 g, 30.7 mmol) en hidrato de hidrazina (30.4 ml, 153 mmol) se calentó y se agitó a 80°C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; el sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida. La recristalización en EtOH caliente seguido de trituración

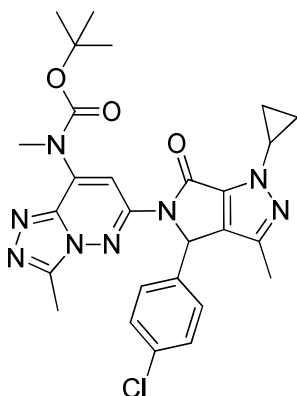
en EtOH y ultra sonidos proporcionó el producto del título (721 mg, 4.55 mmol, rendimiento 14.8%) como un sólido blanco. t_R : 0.34 min (LC- MS 2); ESI- MS: 159 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Paso 111.2: 6- cloro- 3 ,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazina



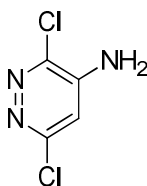
- 5 Se disolvió 6- cloro- 3- hidrazinilo- 4- metil- piridazina (Paso 111.1) (721 mg, 4.55 mmol) en AcOH (15 ml, 262 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 115 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se vertió en una solución acuosa saturada. de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (752 mg, 3.91 mmol, rendimiento 84%) como un sólido gris. t_R : 0.59 min (LC- MS 2); ESI- MS: 183 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo de Referencia 112: (6- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)(metil)carbamato de terc- butilo



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolol [3,4- c] pirazol- 6 (1H) - uno (paso 85.6) y (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il) (metil) carbamato de terc- butilo (Paso 112.5). t_R : 5.60 min (HPLC 1); t_R : 1.29 min (LC- MS 2); ESI- MS: 549 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.56 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.03 - 1.09 (m, 2 H) 1.19 - 1.25 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.90 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.43 - 7.48 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H).

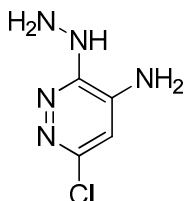
20 Paso 112.1: 3,6- dicloropiridazin- 4- amina



Un vial de MW, se cargó con 3,4,6- triclopiridazina (5 g, 27.3 mmol) y NH_3 7 N en MeOH (19.47 ml, 136 mmoles). El vial MW se selló y la mezcla resultante se sometió a MW irradiación a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a

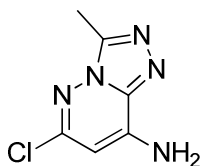
temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 35- 60%) para proporcionar el producto del título (1.49 g, 8.63 mmol, rendimiento 32%) como un sólido amarillo. t_R : 1.61 min (HPLC 1); t_R : 0.45 min (LC- MS 2); ESI- MS: 163 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (hexano/EtOAc 1:1).

5 Paso 112,2: 6- cloro- 3- hidrazinilpiridazin- 4- amina



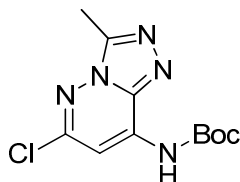
A una suspensión agitada de 3,6- dicloropiridazin- 4- amina (Paso 112.1) (1.49 g, 9.09 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió hidrato de hidrazina (11.04 ml, 227 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta y se agitó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con agua (25 ml) para proporcionar el producto del título (478 mg, 3 mmol, rendimiento 33%) como un sólido amarillo. t_R : 0.24 min (LC- MS 2); ESI- MS: 160 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 158 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Paso 112,3: 6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- amina



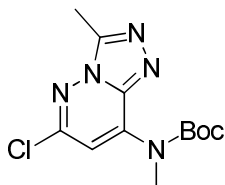
15 Un vial de MW se cargó con 6- cloro- 3- hidrazinilpiridazin- 4- amina (Paso112.2) (475 mg, 2.98 mmol) y acetato de potasio (467 mg, 4.76 mmol) en AcOH (5 ml). El vial MW se selló y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 170 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 1- 3%) para proporcionar el producto del título (450 mg, 2.451 mmol, rendimiento del 82%). t_R : 2.32 min (HPLC 1); t_R : 0.55 min (LC- MS 2); ESI- MS: 184 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 182 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

20 Paso 112.4: (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il) carbamato de terc- butilo



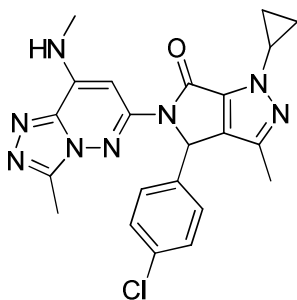
25 A una solución agitada de 6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- amina (Paso 112.3) (308 mg, 1.678 mmol), TEA (0.935 ml, 6.71 mmol) y DMAP (205 mg, 1.678 mmol) en THF (10 ml) bajo Ar se añadió Boc₂O (1.168 ml, 5.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 40- 50%) para proporcionar el producto del título (307 mg, 1.117 mmol, rendimiento 66%) como un sólido blanco. t_R : 4.71 min (HPLC 1); t_R : 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 284 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 282 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.35 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 112,5: (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il)(metil)carbamato de terc- butilo



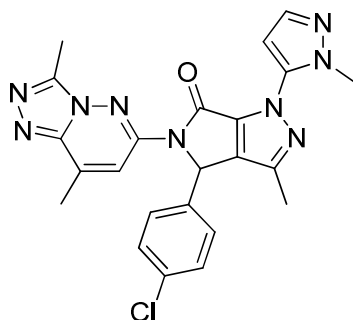
- 5 A una solución agitada de (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il) carbamato de terc- butilo (Paso 112.4) (202 mg, 0.712 mmoles) en DMF (4 ml) bajo Ar se añadió NaH (34.2 mg, 0.854 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió MeI (0.053 ml, 0.854 mmol) a la mezcla y se agitó durante 30 min más. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 25- 40%) para proporcionar el producto del título (208 mg, 0.699 mmol, rendimiento 98%) como un sólido blanco. t_R: 4.45 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 298 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (hexano/EtOAc 1:1).

Ejemplo 113: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



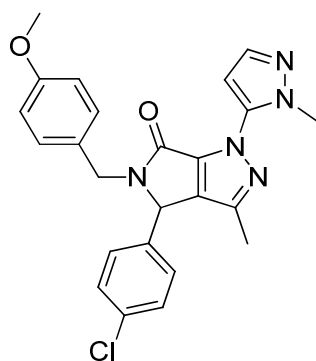
- 15 A una solución agitada de (6- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)(metil)carbamato de terc- butilo (Ejemplo 112) (200 mg, 0.364 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (0.561 ml, 7.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 4%) seguido de trituración en Et₂O para proporcionar el producto del título (130 mg, 0.290 mmol, rendimiento del 79%). t_R: 4.73 min (HPLC 1); t_R: 1.09 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.19 - 1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.85 - 2.94 (m, 3 H) 3.77 - 3.84 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 8.01 - 8.10 (m, 1 H).

Ejemplo 114: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



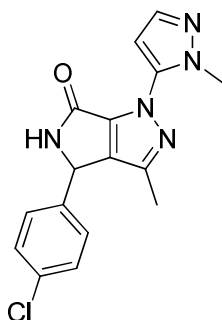
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4 - (4- clorofenil)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) - 4,5- dihidropirrolo [3 ,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 114.2) y 6- cloro- 3 ,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 5%), seguida de SFC preparativa aquiral (columna NH₂, gradiente de 9- 14% en 6 min total 11 min) y la trituración en Et₂O. tr: 4.37 min (HPLC 1); tr: 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 474 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 472 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 6.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.2 Hz, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 3 H) 8.02 - 8.05 (m, 1 H).

10 Paso 114.1: 4- (4- clorofenil)- 5- (4- metoxibencil)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



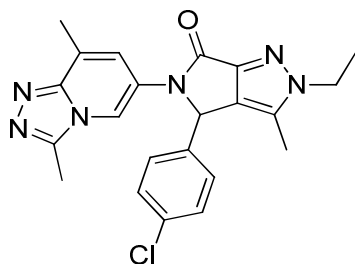
A una solución agitada de 4- acetil- 5- (4- clorofenil)- 3- hidroxil- 1- (4- metoxibencil)- 1H- pirrol- 2 (5H)- ona (paso 71.2) (3 g, 8.07 mmol) en EtOH (50 ml) y tolueno (50 ml) se añadió 5- hidrazinilo- 1- metil- 1H- pirazol (etapa 74.2) (1.941 g, 10.49 mmol) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 115 °C durante 20 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 40- 50%) para proporcionar el producto del título (3,15 g, 6,89 mmol, rendimiento 85%) como un sólido amarillo. tr: 5.60 min (HPLC 1); tr: 1.24 min (LC- MS 2); ESI- MS: 448 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.41 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 114.2: 4 - (4- clorofenil)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) - 4,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H) - ona



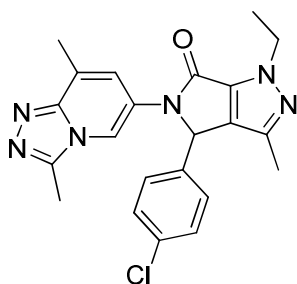
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 85.6 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (4- metoxibencil)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 114.1).
 5 t_R : 4.14 min (HPLC 1); t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 328 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 326 [M- 18+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0,61 (EtOAc).

Ejemplo 115: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



10 Se añadió NaH (21.18 mg, 0.529 mmol) a una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 98) (160 mg, 0.407 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yodoetano (0.039 ml, 0.489 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc y ambas fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante
 15 SFC preparativa aquiral (columna NH₂, gradiente de 19- 24% en 6 min, total de 11 min) para proporcionar, después de la trituración en Et₂O, 31 mg, 0.074 mmol, rendimiento 18%) como un sólido blanco. t_R : 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 421 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 5 H) 8.46 (s, 1 H).

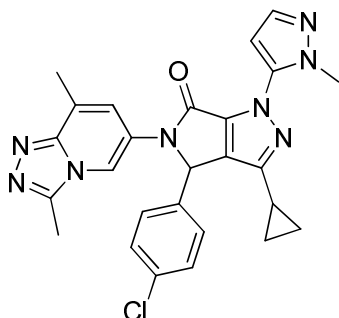
20 **Ejemplo 116: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 115 utilizando 4- (4-clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 98). t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 421 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.28 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

5

Ejemplo 117: 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



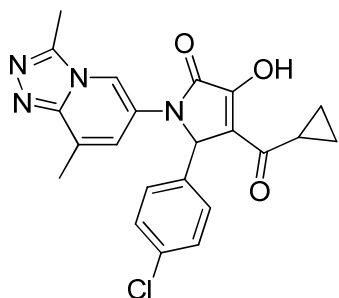
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 114.1 utilizando 5- (4- clorofenil)- 4- (ciclopropanocarbonil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 117.1) y 5- hidrazinilo- 1- metil- 1H- pirazol (etapa 74.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (amoníaco al 1%/MeOH al 5% /CH₂Cl₂) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de sílice, gradiente de 23- 28% en 6 min total 11 min). Una tercera purificación se realizó mediante HPLC preparativa (Gilson GX- 281 Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 mm. flujo: 30 ml/min. Gradiente: 30% to 60% B in 18 min; A = 0.1 % TFA in H₂O, B = CH₃CN. detección: UV). Las fracciones se combinaron, se basificaron con NaHCO₃, el CH₃CN se eliminó bajo presión reducida y la capa acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar, después de la trituración en Et₂O, de un sólido blanco. t_R : 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 499 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.03 - 0.14 (m, 1 H) 0.67 - 0.80 (m, 2 H) 0.80 - 0.92 (m, 1 H) 1.78 - 1.85 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 6.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

10

15

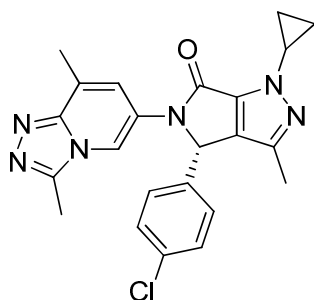
20

Paso 117.1: 5- (4- clorofenil)- 4- (ciclopropanocarbonil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona



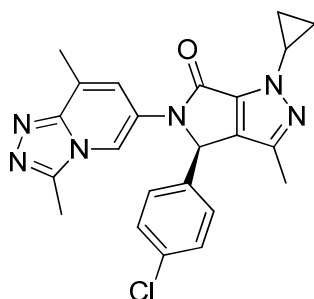
25 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 84.5 utilizando 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (paso 67.4), 4- clorobenzaldehído y 4- ciclopropil- 2,4- dioxobutanoato de etilo. t_R : 0.82 min (LC- MS 2); ESI- MS: 483 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 0.60 - 0.97 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.55 - 2.68 (m, 3 H) 2.85 - 2.93 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.11 - 7.28 (m, 2 H) 7.28 - 7.41 (m, 3 H) 8.50 (s, 1 H) - falta OH.

30 **Ejemplo de Referencia 118: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



- 5 El compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 37,9%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99,0\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD- H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/MeOH$ 50:50 isocrático 14 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 92) (66 mg, 0.152 mmol) y la trituración en Et_2O . t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

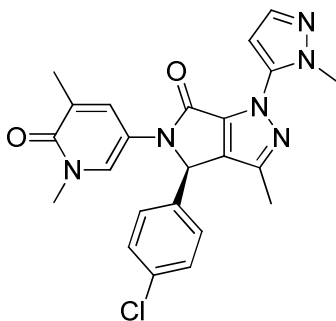
Ejemplo 119: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



10

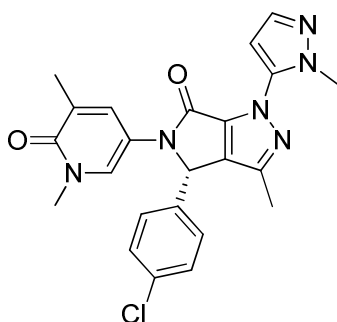
- 15 El compuesto del título (25 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 37,9%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99,0\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD- H 50 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/MeOH$ 50:50 isocrático 14 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 92) (66 mg, 0.152 mmol) y la trituración en Et_2O . t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo 120: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



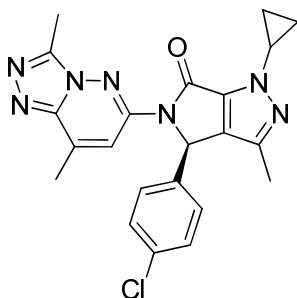
- El compuesto del título (45 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 40%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 98,3%) después de la cromatografía preparativa quirál (Chiralcel AD- H 50 x 250 nm; fase móvil: scCO₂/MeOH 50:50 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 74) (112 mg, 0,249 mmol) y trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo de Referencia 121: (S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



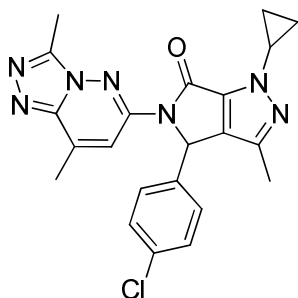
- 10 El compuesto del título (47 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 42%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quirál (Chiralcel OD- H 50 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 50:50 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 300 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 74) (112 mg, 0,249 mmol) y trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.09 min (HPLC 1); t_R: 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 122: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



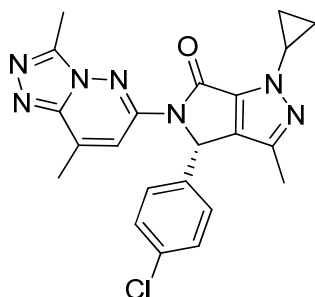
- 20 El compuesto del título (20 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 26%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee> 99%) después de la cromatografía preparativa quirál (Chiralcel OD- H 50 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 50:50 isocrático 15 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 122.1) (77 mg, 0,177 mmol). t_R: 4.67 min (HPLC 1); t_R: 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 434 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

- 25 Paso 122.1: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



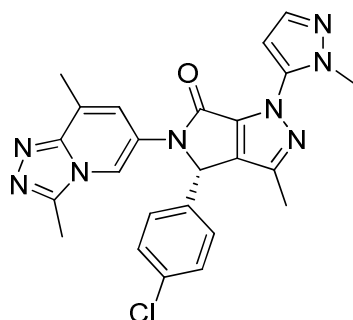
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4 - (4- clorofenil) - 1 - ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (paso 85.6) y 6- cloro- 3 ,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazina (Paso 111.2). El material crudo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH 0.5- 1%) seguido de SFC preparativa aquiral (columna de 4- etil- piridina, gradiente de 9- 14% en 6 min total 11 min). t_R : 4.66 min (HPLC 1); t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 434 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.14 (EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.04 - 1.08 (m, 2 H) 1.21 - 1.26 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.57 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 3.82 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H).

- Ejemplo de Referencia 123: (S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



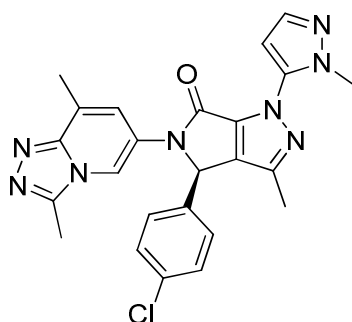
- El compuesto del título (19 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 24,7%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 98,7%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD- H 50 x 250 nm; fase móvil: scCO₂/MeOH 50:50 isocrático 15 min ; flujo: 100 ml/min, detección 270 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 122.1) (77 mg, 0,177 mmol). t_R : 4.67 min (HPLC 1); t_R : 1.08 min (LC- MS 2); ESI- MS: 434 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

- Ejemplo de Referencia 124: (S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**

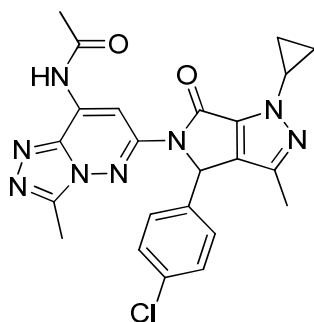


- El compuesto del título (73 mg, 0.154 mmol, rendimiento del 44.5%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99.0\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: HPLC Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H 20 x 250 mm 5 μm ; fase móvil: EtOH /MeOH 60:40 isocrático; flujo: 10 ml/min, detección 210 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 473 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).

Ejemplo 125: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

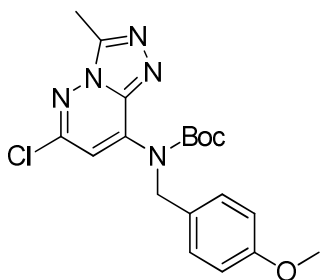


- 10 El compuesto del título (77 mg, 0.163 mmol, rendimiento del 47%) se obtuvo enantioméricamente puro ($ee > 99\%$) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel AD- H 20 x 250 mm 5 μm ; fase móvil: EtOH /MeOH 60:40 isocrático; flujo: 10 ml/min, detección 210 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 90) (164 mg, 0.347 mmol). t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 473 $[M+H]^+$ (LC- MS 2).
- 15 **Ejemplo 126: N- (6- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)acetamida**



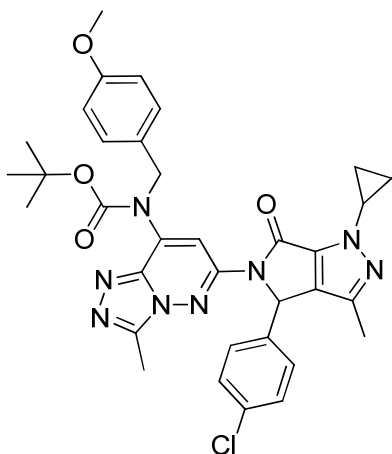
- Un matraz se cargó con 5- (8- amino- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 126.3) (40 mg, 0.092 mmol) y Ac_2O (0.434 ml, 4.60 mmol) en piridina (2 ml) en atmósfera de Ar y la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 20 horas a 115 $^\circ\text{C}$. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1- 4%) y se trituró en Et_2O para proporcionar el producto del título (27 mg, 0.057 mmol, rendimiento 62%) como un sólido blanco.
- 25 t_R : 4.73 min (HPLC 1); t_R : 1.07 min (LC- MS 2); ESI- MS: 477 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); ESI- MS: 475 $[M- H]^-$ (LC- MS 2); R_f = 0.50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.02 - 1.11 (m, 2 H) 1.17 - 1.30 (m, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 3.76 - 3.88 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 9.12 (s, 1 H) 11.07 (s, 1 H).

Paso 126.1: (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il)(4- metoxibencil)carbamato de terc- butilo



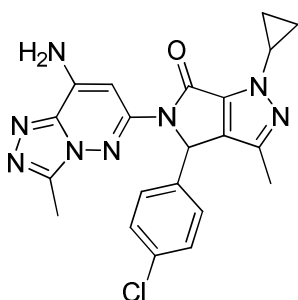
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 112.5 utilizando (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il)carbamato de terc- butilo (Paso 112.4) y 4- metoxibencilcloruro en 80 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 10- 25%). t_R : 5.35 min (HPLC 1); t_R : 1.19 min (LC- MS 2); ESI- MS: 404 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.74 (hexano/EtOAc 1:1)

Paso 126.2: 6- (4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolo[3,4- c]pirazol- 5- (1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)acetamida



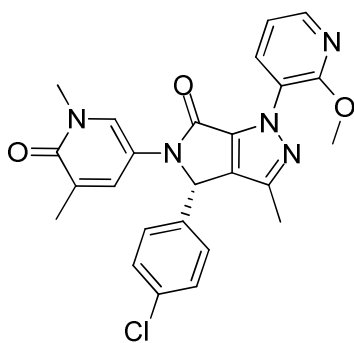
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 110 usando 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H) - ona (paso 85.6) y (6- cloro- 3- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazin- 8- il) (4- metoxibencil) carbamato de terc- butilo (Paso 126.1). t_R : El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 0,5- 2,5%). t_R : 6.05 min (HPLC 1); t_R : 1.37 min (LC- MS 2); ESI- MS: 655 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ESI- MS: 653 [M- H]⁻ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 126.3: 5- (8- amino- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 23.9 utilizando (6-(4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-6-oxopirroló[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo (Paso 126.2) a temperatura ambiente durante 30 min y después, 80 ° C durante 10 min. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1.5-4%). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 435 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ESI-MS: 433 [M-H]⁻ (LC-MS 2); R_f = 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 - 1.07 (m, 2 H) 1.20 - 1.25 (m, 2 H) 1.89 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 4 H) 7.49 (br. s., 2 H).

Ejemplo de Referencia 127: (S)- 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

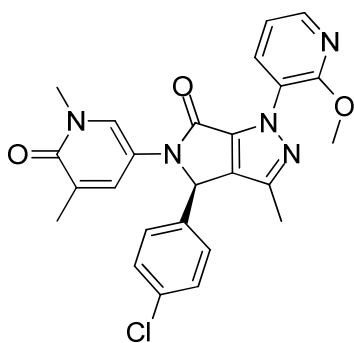


10

- El compuesto del título (75 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 50 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 60:40 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 290 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (170 mg, 0,357 mmol) seguido por trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15

Ejemplo 128: (R)- 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona

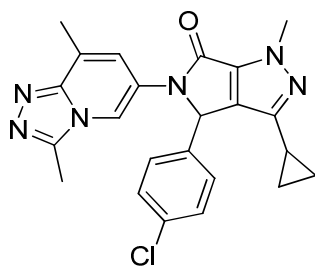


- El compuesto del título (36 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 21,2%) se obtuvo enantioméricamente puro (ee > 99,0%) después de la cromatografía preparativa quiral (Chiralcel OD- H 50 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 60:40 isocrático 12 min ; flujo: 100 ml/min, detección 290 nm) de la mezcla racémica de 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 71) (170 mg, 0,357 mmol) seguido por trituración en hexano/Et₂O (3:1). t_R: 4.33 min (HPLC 1); t_R: 1.00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 476 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

20

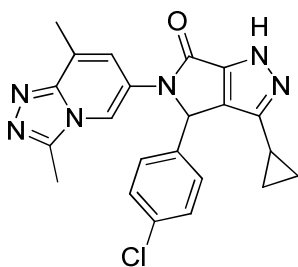
25

Ejemplo 129: 4-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-metil-4,5-dihidropirroló[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 112.5 utilizando 4- (4- clorofenil)-3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 129.1) y Mel a temperatura ambiente durante 30 min. El producto crudo se purificó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH₂, gradiente de 19- 24% en 6 min total 11 min). t_R: 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 433.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm - 0.10 - 0.07 (m, 1 H) 0.50 - 0.78 (m, 3 H) 1.59 - 1.76 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.32 - 7.45 (m, 3 H) 7.68 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

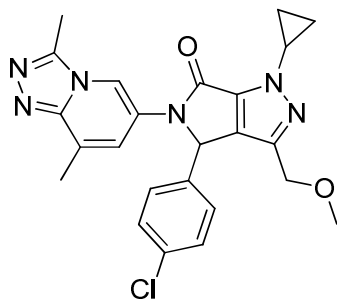
Paso 129.1: 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



10

- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (4- clorofenil)-4- (ciclopropano-carbonil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 117.1) e hidrato de hidrazina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (7.5% MeOH /CH₂Cl₂). t_R: 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 419 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.00 - 0.11 (m, 1 H) 0.44 - 0.65 (m, 1 H) 0.65 - 0.78 (m, 1 H) 0.80 - 0.90 (m, 1 H) 1.68 - 1.88 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.16 - 7.45 (m, 5 H) 8.38 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 13.55 (br. s., 1 H).

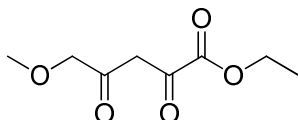
Ejemplo 130: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



- 20 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 usando 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- (metoximetil) - 4,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 130.4) y 6- bromo- 3 ,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridina (Paso 130.6). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110 °C. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 5.5%), el residuo resultante

se purificó mediante SFC (columna: PPU, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 12% de B durante 1 min, 12- 17% B en 6 min, 17- 50% de B en 1 min, 50% de B durante 1,5 min, 50% - 12% de B en 1 min, 12% de B durante 0.5 min; A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (151 mg) como un sólido incoloro. t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 463.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.23 - 1.31 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.84 - 3.92 (m, 1 H) 3.99 (d, J=12.12 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 4 H) 7.37 (br. s, 1 H) 8.48 (br. s, 1 H).

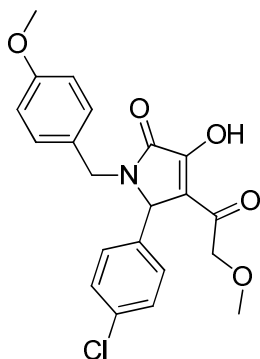
Paso 130.1: 5- metoxi- 2 ,4- dioxopentanoato de etilo



10 Se añadió por goteo metoxiacetona (5.22 ml, 56.8 mmol) a una solución fría (0 °C), agitada de etóxido de sodio (21% en EtOH, 20.2 g, 62.4 mmol) y EtOH (50 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, se añadió oxalato de dietilo (7.71 ml, 56.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (75 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida.

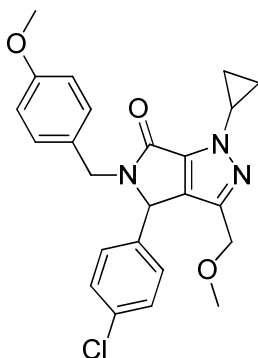
15 El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 5- 10%) para proporcionar el compuesto del título (3.21 g) como un aceite de color amarillo. t_R : 0.70 min (LC- MS 2); ESI- MS: 189.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.25 (hexano/EtOAc 1:1, tinción CPS).

Paso 130.2: 5 - (4- clorofenil)- 3- hidroxil- 4- (2- metoxiacetil) - 1 - (4- metoxibencil)- 1H- pirrol- 2 (5H)- ona



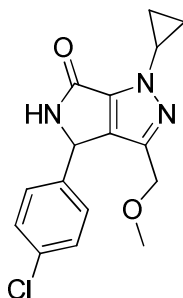
20 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 57.1 pero utilizando cantidades equimolares de 5- metoxi- 2 ,4- dioxopentanoato de etilo (Paso 130.1), 4- clorobenzaldehído, y 4- metoxibencilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 120 °C y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5.21 g) como un sólido incoloro. t_R : 0.94 min (LC- MS 2); ESI- MS: 402.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

25 Paso 130,3: 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (4- metoxibencil)- 3- (metoximetil)- 4 ,5- dihidropirrol [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona



- 5 Se añadió ciclopropilhidrazina (2.71 g) (Paso 17.2) a una solución de 5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-4-(2-metoxiacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol-2(5H)-ona (5 g, 12.4 mmoles) (etapa 130.2) en una mezcla de EtOH y tolueno (60 ml, 1:1, v/v). La mezcla de reacción se agitó 16 h a 115 °C, se concentró, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ solución, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 20- 50%) para proporcionar el compuesto del título (2.62 g) como un sólido de color amarillo. t_R : 1.24 min (LC- MS 2); ESI- MS: 438.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.50 (hexano/EtOAc 1:1).

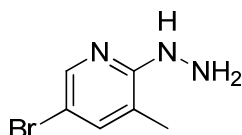
Paso 130.4: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



10

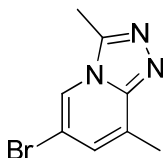
- 15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 23.9 pero utilizando 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(4-metoxibencil)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Paso 130.3) y agitando la mezcla de reacción durante 3 horas a 110 °C bajo irradiación de MW. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc 40- 65%) para proporcionar el compuesto del título (933 mg) como un sólido incoloro. t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 318.0 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.19 (hexano/EtOAc 1:1).

Paso 130.5: 5-bromo-2-hidrazinilo-3-metilpiridina



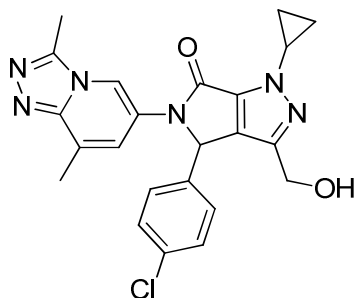
- 20 Se añadió hidrato de hidrazina (119 ml, 2.422 mmol) a una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (50 g, 242 mmol) en 2-metoxietanol (250 ml). La solución resultante se agitó 30 h a 120 °C y se concentró. El residuo amarillo se purificó mediante trituración con H₂O para proporcionar el compuesto del título (24 g) como un sólido incoloro. t_R : 0.39 min (LC- MS 2); ESI- MS: 201.9 [M+H]⁺ (LC- MS 2)

Paso 130.6: 6-bromo-3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina



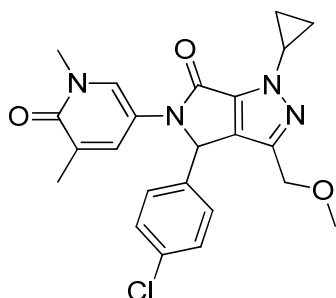
Una solución de anhídrido acético (12.22 ml, 129 mmol) en THF (10 ml) se añadió durante un período de 10 min a una suspensión de 5-bromo-2-hidrazinilo-3-metilpiridina (25 g, 118 mmoles) (etapa 130.5) en dioxano (125 ml) y ácido acético (25 ml), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se calentó a 100 °C, se agitó durante 7 horas a esta temperatura, y se concentró. El residuo sólido se purificó mediante trituración con TBME para proporcionar el compuesto del título (25.7 g) como un sólido incoloro. t_R : 0.39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 225.9 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 131: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(hidroximetil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



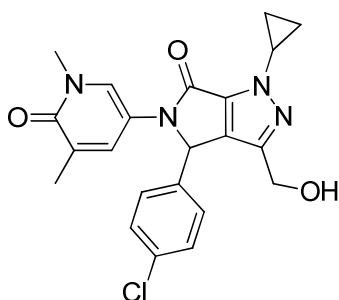
Se añadió BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2 , 0.337 ml, 0.337 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (130 mg, 0.281 mmol) (Ejemplo 130) en CH_2Cl_2 (5 ml), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (100 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 2-8%), el residuo resultante se trituró en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (28 mg) como un sólido incoloro. t_R : 0.77 min (LC-MS 2); ESI-MS: 449.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0.29 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.19 - 1.28 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.06 (dd, $J=12.90$, 5.87 Hz, 1 H) 4.30 (dd, $J=12.90$, 4.30 Hz, 1 H) 5.10 (dd, $J=5.87$, 4.30 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26 - 7.41 (m, 5 H) 8.49 (s, 1 H).

Ejemplo 132: 4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(metoximetil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



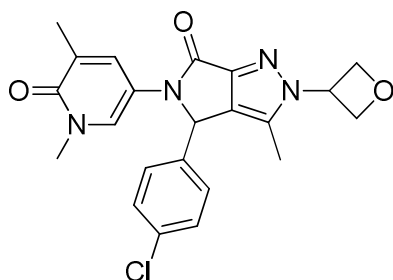
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 23 pero utilizando 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- (metoximetil) - 4,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 130.4) y 5- bromo- 1 ,3- dimetil- 2- piridona. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 0.5- 3.5%) para proporcionar el compuesto del título (286 mg) como un sólido incoloro. *t_R*: 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 439.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.00 - 1.07 (m, 2 H) 1.20 - 1.27 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.81 - 3.89 (m, 1 H) 3.97 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 133: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 131, pero la realización de la adición de BBr₃ a 0 °C y agitando la mezcla de reacción durante 10 min a esta temperatura antes de inactivarla. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 0.5- 3.5%) para proporcionar el compuesto del título (286 mg) como un sólido incoloro. *t_R*: 0.78 min (LC- MS 2); ESI- MS: 425.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.00 - 1.05 (m, 2 H) 1.20 - 1.24 (m, 2 H) 1.91 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=13.10, 6.06 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=12.90, 4.30 Hz, 1 H) 5.01 (dd, J=5.87, 4.69 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H) 7.74 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

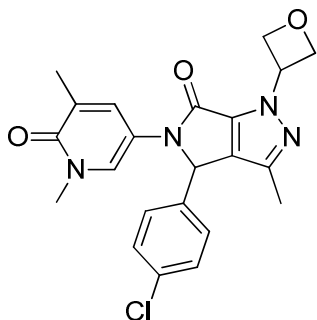
20 **Ejemplo 134: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



25 A una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 27) (100 mg, 0.271 mmol) en DMF (3 ml) se añadió en atmósfera de Ar NaH (13.01 mg, 0.325 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió 3- yodooxetano(0.030 ml, 0.352 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 4%), seguido mediante SFC quiral preparativa (columna: PPU, 250 x 30 mm, 5µm, 100 Å, Princeton; eluyente: MeOH/scCO₂; gradiente: 1 min MeOH al 20 %, MeOH al 20- 25% en 6 min, MeOH al 25- 50% en 1 min, 1. min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) para proporcionar 27 mg de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 135) y diez fracciones que contenían el compuesto del título impuro. Estas fracciones se recolectaron y se evaporaron para

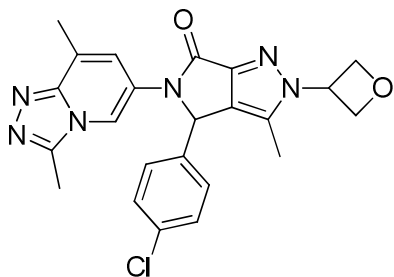
proporcionar después de una segunda SFC de purificación 16 mg de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Compuesto del título). t_R : 0.81 min (LC- MS 2); ESI- MS: 425.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.84 - 5.03 (m, 4 H) 5.56 - 5.69 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.14 - 7.29 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 135: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



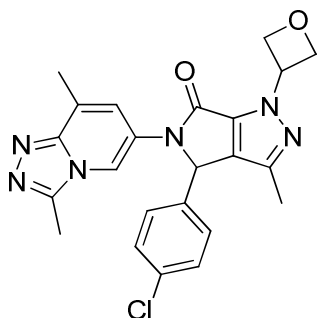
10 La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 134 t_R : 0.87 min (LC- MS 2); ESI- MS: 425.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.88 - 4.96 (m, 2 H) 4.97 - 5.06 (m, 2 H) 5.65 - 5.73 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 136: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



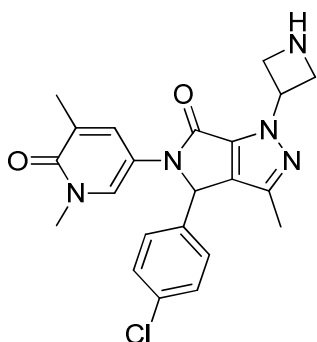
15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 98) (200 mg, 0.509 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3- iodooxetano. La purificación del producto crudo produjo 50 mg de un 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 137) y 31 mg de 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Compuesto del título). t_R : 0.79 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.85 - 5.00 (m, 4 H) 5.60 - 5.70 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 7.25 - 7.38 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

25 **Ejemplo 137: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 136 t_R : 0.86 min (LC- MS 2); ESI- MS: 449.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.45 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.91 - 4.99 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 2 H) 5.68 - 5.79 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 138: 1- (azetidin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



10 Paso 138.1: a) 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo y b) 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- i)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3- yodoazetidina- 1- carboxilato de terc- butilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 4.5%) para proporcionar:

15 283 mg de 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo. t_R : 1.12 min (LC- MS 2); ESI- MS: 524.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.54 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). 65 mg de y 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo. t_R : 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 524.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.48 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

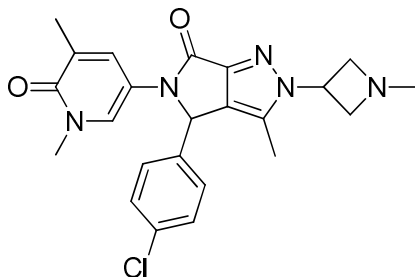
20

Paso 138.2: 1- (azetidin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 A una solución agitada de 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (Paso 138.1a) (280 mg, 0.534 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (0.412 ml, 5.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ al 1%/CH₂Cl₂/MeOH 1- 4%) para proporcionar 200 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R : 0.66 min (LC- MS 2); ESI- MS: 424.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.09 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 4.06 - 4.14 (m, 2 H) 5.26 - 5.37 (m, 1 H) 6.07 (br. s, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 139: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



5

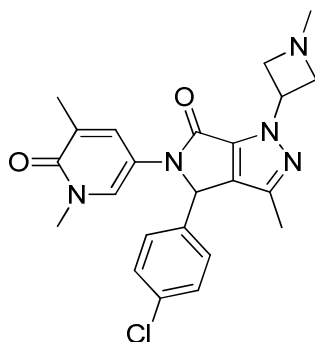
Paso 139.1: 2- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (Paso 138.1b). t_R : 0.61 min (LC- MS 2); ESI- MS: 424.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.05 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 139.2: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

A una solución agitada de 2- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 139.1) (35 mg, 0.083 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió formaldehído (0.023 ml, 0.248 mmol) en atmósfera de argón. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0.413 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 4- 6%) para proporcionar 21 mg de los compuestos del título como un sólido incoloro. t_R : 0.61 min (LC- MS 2); ESI- MS: 438.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.25 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 4 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.69 - 3.79 (m, 2 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.24 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

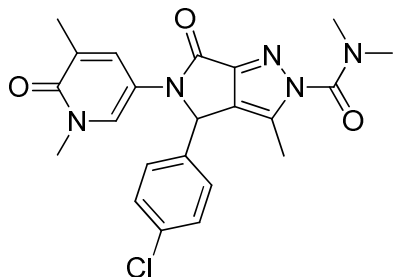
Ejemplo 140: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 138.2). t_R : 0.61 min (LC- MS 2); ESI- MS: 438.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR

(400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.83 - 1.96 (m, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.45 - 3.59 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 2 H) 4.97 - 5.10 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.71 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H).

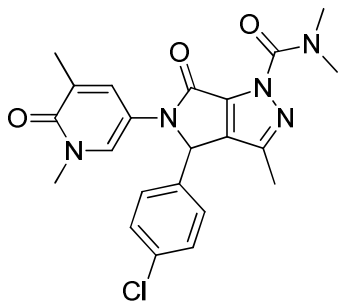
Ejemplo 141: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida



5

Una mezcla de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 27) (200 mg, 0.542 mmol) y cloruro de dimetilcarbámico (0.06 ml, 0.651 mmol) en piridina (2 ml) durante 8 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en CH₂Cl₂/agua, y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (amoníaco al 1% /5% MeOH/CH₂Cl₂), subsecuentemente SFC quiral preparativa (columna: Reprosil 70 NH₂, 250 x 30 mm, 5 μ m, Dr. Maisch; eluyente: MeOH/scCO₂; gradiente: 1 min MeOH al 15%, MeOH al 15- 20% en 6 min, MeOH al 20- 50% en 1 min, 1. min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) y la trituración de los productos resultantes en éter dietílico para proporcionar 68 mg de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida (Ejemplo 142) y 62 mg del compuesto del título. *t_R*: 0.85 min (LC- MS 2); ESI- MS: 440.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.95 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.42 Hz, 2 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.79 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H).

Ejemplo 142: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

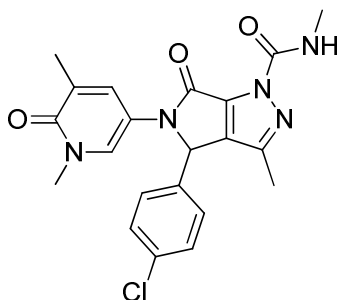


20

La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 141 *t_R*: 0.88 min (LC- MS 2); ESI- MS: 440.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.13 (s, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 2 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 7.73 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H).

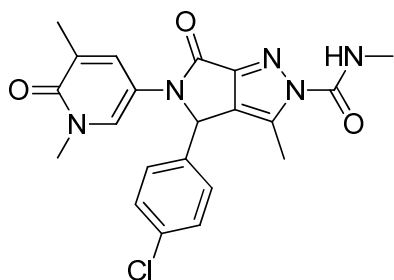
Ejemplo 143: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

25



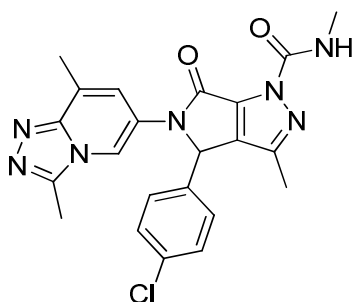
- Una mezcla de de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4-
 c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 27) (150 mg, 0.407 mmol), N- metil- 1H- imidazol- 1- carboxamida [Duspara, Petar A.;
 5 Islam, Md. Sadequi; Lough, Alan J.; Batey, Robert A. Journal of Organic Chemistry (2012), 77 (22), 10362 a 10368]
 (50.9 mg, 0.407 mmol) y trietilamina (0.057 ml, 0.407 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura
 ambiente. Se añadió N- metil- 1H- imidazol- 1- carboxamida (50 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a
 temperatura ambietne, se diluyó con CH₂Cl₂/agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos
 10 combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante
 cromatografía (amoníaco al 1%/MeOH al 5%/DCM), subsecuentemente SFC aquiral preparativa (columna: Reprosil
 70 NH₂, 250 x 30 mm, 5µm, Dr. Maisch; eluyente: MeOH/scCO₂; gradiente: 1 min MeOH al 21%, MeOH al 21- 26%
 en 6 min, MeOH al 26- 50% en 1 min, 1.5 min MeOH al 50% flujo: 100 mL/min) y la trituración de los productos
 resultantes en éter dietílico para proporcionar 57 mg de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3-
 15 il)- N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida (Ejemplo 144) y 26 mg del compuesto del
 título. t_R: 0.84 min (LC- MS 2); ESI- MS: 426.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.24 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (400
 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.83 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 7.26 - 7.45 (m,
 5 H) 7.74 (br. s., 1 H) 8.53 (d, J=4.30 Hz, 1 H).

Ejemplo 144: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida



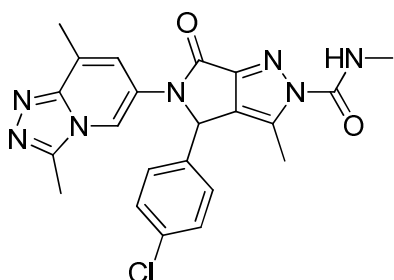
- 20 La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 143 t_R: 0.89 min (LC- MS 2); ESI- MS: 426.1 [M+H]⁺
 (LC- MS 2); R_f = 0.29 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H)
 2.77 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.22 (s, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.48 (m, 3 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H)
 8.73 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

- 25 **Ejemplo 145: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida**



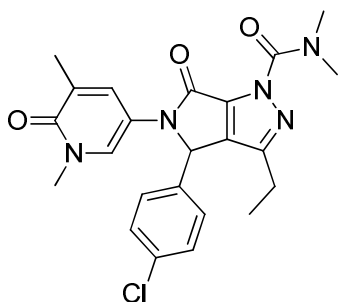
- El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 143 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98). La purificación del producto crudo produjo 65 mg de 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 146) y 26 mg del compuesto del título. t_R : 0.82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.22 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.87 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 6.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.41 (m, 3 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 8.44 - 8.60 (m, 2 H).

- Ejemplo 146: 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida**



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 145 t_R : 0.88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 450.1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0.19 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.79 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 6.57 (s, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) 8.77 (d, J=4.69 Hz, 1 H).

- Ejemplo 147: 4-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-etil-N,N-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida**



Paso 147.1: 5-(2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-5-oxo-3-propionil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona

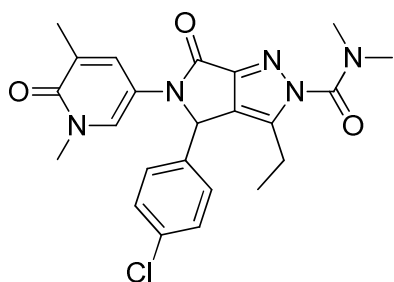
Una mezcla de 5- amino- 1 ,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- uno (paso 20.2) (1.77 g, 12.78 mmoles), 4- cloro- benzaldehído (1.63 g, 11.62 mmol) y 4- ciclopropil- 2, 4 - dioxobutanoato de etilo (2 g, 11.62 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂/NaOH 1 N, y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se descartan. La capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 6 N y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 3.06 g del compuesto del título como una espuma de color beige. t_R: 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 387.0 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Paso 147.2: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- 10 Una mezcla de 5- (2- (4- clorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 3- propionil- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 147.1) (1.5 g, 3.88 mmol), monohidrato de hidrazina (0.942 ml, 19.39 mmoles), etanol (8 ml) y tolueno (8 ml) se agitó durante 18 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con ácido acético (50 ml), se agitó durante 1 hora a reflujo, se diluyó con CH₂Cl₂/solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron.
- 15 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 7.5%) y la trituración posterior del producto resultante en éter dietílico para proporcionar 961 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. t_R: 0.82 min (LC- MS 2); ESI- MS: 383.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.19 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.64 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.35 - 2.47 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 6.15 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.31 - 7.51 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 13.41 (br. s., 1 H).
- 20 Paso 147.3 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

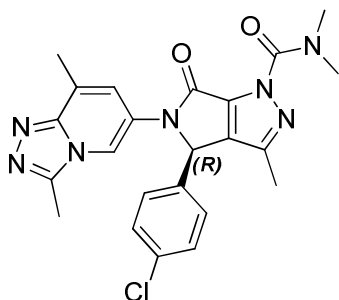
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 141 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida (Paso 147.2) (100 mg, 0.261 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 100 °C.

- 25 La purificación del producto crudo produjo 22 mg de 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida (Ejemplo 148) y 28 mg del compuesto del título. t_R: 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 454.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.44 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.91 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 2.27 - 2.41 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.35 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.31 - 7.47 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.74 Hz, 1 H).
- 30 **Ejemplo 148: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida**



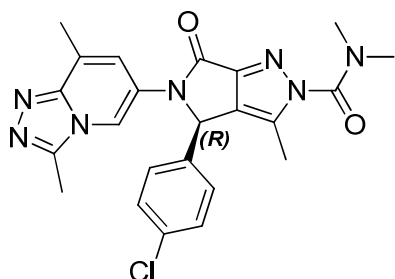
- La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 147 t_R: 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 454.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.54 (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 5%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 0.83 (t, J=7.62 Hz, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 2.55 - 2.72 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 7.30 - 7.44 (m, 3 H) 7.73 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

Ejemplo 149: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida



- El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 141 utilizando 4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona (Ejemplo 98) (200 mg, 0.509 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 100 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ al 1%/CH₂Cl₂/MeOH 7.5%) y cromatografía quiral posterior. Cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH al 20- 50%; flujo: 11 mL/min; detección UV: 220 nm) produjo 20 mg de (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida (Compuesto del título), 24 mg de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 150) y 39 mg de (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-trimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida (Ejemplo 150). Los cuatro isómeros se obtuvieron enantioméricamente puros (> 99% ee).
- 15 (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida. *t_R*: 40 min (Sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH al 20- 50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm); *t_R*: 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 464.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.07 (s, 6 H) 6.50 (s, 1 H) 7.22 - 7.46 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).
- 20 (S)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxamida. *t_R*: 17.9 min (system: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH al 20- 50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 150: (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida



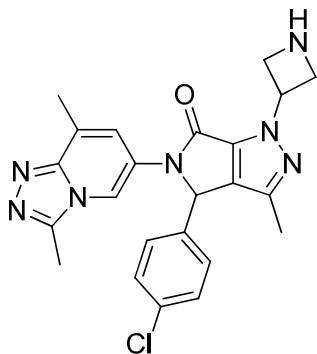
25

La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 149.

- (R)-4-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N,N,3-dimetil-6-oxo-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-carboxamida. *t_R*: 100.7 min (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH al 20- 50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm); *t_R*: 0.83 min (LC- MS 2); ESI- MS: 464.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H).
- 30

(S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida. t_R : 26.8 min (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH al 20- 50%; flujo: 1 mL/min; detección UV: 220 nm).

5 **Ejemplo 151: 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



10 Paso 151.1: a) 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo y b) 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 2(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo

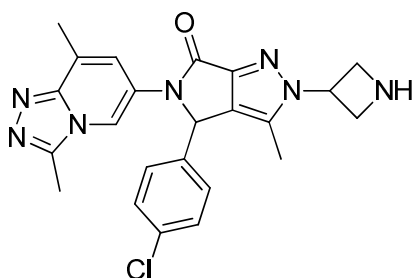
15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 134 utilizando 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 98) (750 mg, 1.909 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C después de la adición de 3- yodoazetidina- 1- carboxilato de terc- butilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 1- 4%) seguido de HPLC preparativa (Gilson GX- 281 Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm. Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 5% a 60% B in 20 min; A = 0.1 % TFA in H₂O, B = CH₃CN. detección: UV) para proporcionar: 641 mg de 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (Compuesto del título). t_R : 1.09 min (LC- MS 2); ESI- MS: 548.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

20 228 mg de 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 2(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo. t_R : 1.02 min (LC- MS 2); ESI- MS: 548.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0,38 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

Paso 151.2: 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

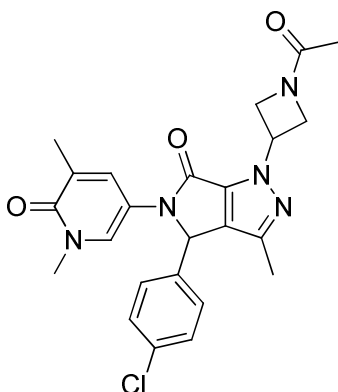
25 El compuesto del título (405 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando de 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (Paso 151.1a) (640 mg, 1.168 mmol). t_R : 0.63 min (LC- MS 2); ESI- MS: 448.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.06 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.97 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.79 (t, J=8.21 Hz, 2 H) 4.08 - 4.23 (m, 2 H) 5.30 - 5.41 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 5 H) 8.45 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 152: 2- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



5 El compuesto del título (90 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 138.2 utilizando de 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (Paso 151.1b) (220 mg, 0,40 mmol). t_R : 0.59 min (LC- MS 2); ESI- MS: 448.1 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.05 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.72 - 3.85 (m, 2 H) 3.99 - 4.12 (m, 2 H) 5.22 - 5.31 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 5 H) 8.44 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H).

Ejemplo 153: 1- (1- acetilazetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

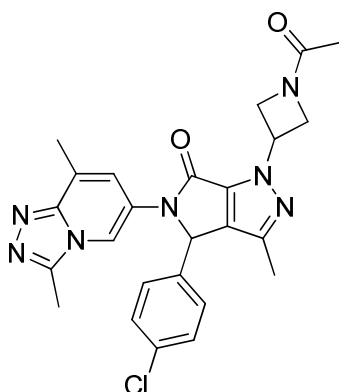


10

15 A una solución agitada de 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 138.2) (70 mg, 0.165 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió trietilamina (0.092 ml, 0.661 mmol) y anhídrido acético (0.031 ml, 0.330 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ - 5%) y la trituration posterior del producto resultante en éter dietílico para proporcionar 50 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R : 0.81 min (LC- MS 2); ESI- MS: 466.1 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.46 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.79 (d, $J=2.74$ Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 4.57 - 4.64 (m, 1 H) 5.32 - 5.41 (m, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 3 H) 7.70 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H).

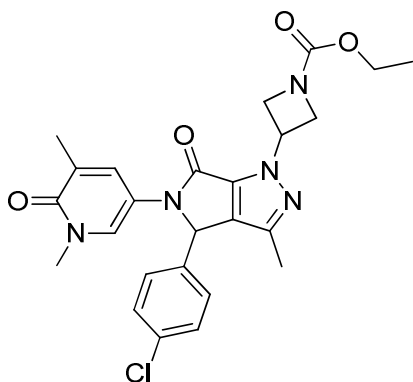
20

Ejemplo 154: 1- (1- acetilazetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



El compuesto del título (79 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 153 utilizando 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 151.2) (100 mg, 0.223 mmol). t_R : 0.79 min (LC- MS 2); ESI- MS: 490.1 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.51 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.81 (d, $J=4.30$ Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.18 - 4.38 (m, 2 H) 4.49 - 4.67 (m, 2 H) 5.36 - 5.47 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 155: 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de etilo.

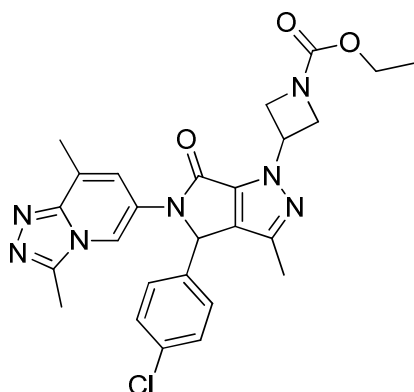


10

A una solución agitada de 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 138.2) (50 mg, 0.118 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió trietilamina (0.066 mL, 0.472 mmol) y anhídrido acético (0.023 mL, 0.236 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con agua (75 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ - 3,5%) y la trituración posterior del material resultante en éter dietílico para proporcionar 37 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R : 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 496.1 $[M+H]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.49 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.16 (t, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 4.02 (q, $J=7.04$ Hz, 2 H) 4.22 - 4.45 (m, 4 H) 5.32 - 5.43 (m, 2 H) 6.08 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.70 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H).

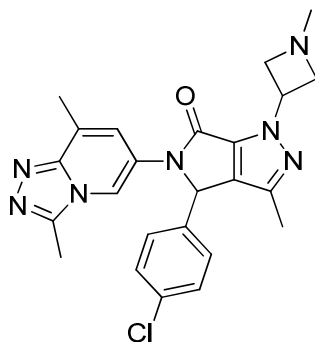
20

Ejemplo 156: 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de etilo.



El compuesto del título (50 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 155 utilizando 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 151.2) (80 mg, 0,179 mmol). t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 520.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.60 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.17 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.03 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 4 H) 5.34 - 5.45 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

Ejemplo 157: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



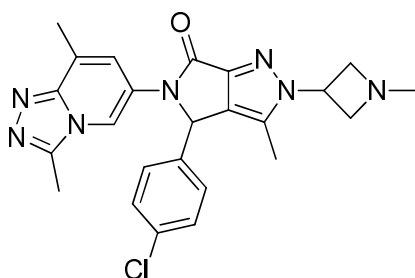
10

El compuesto del título (53 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 151.2) (100 mg, 0.223 mmol) y 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. t_R : El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH₃ 1%/CH₂Cl₂/MeOH 2- 3%) y la trituración del material resultante en hexano/éter dietílico (1:1). t_R : 0.66 min (LC- MS 2); ESI- MS: 462.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 1.96 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.47 - 3.61 (m, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 2 H) 5.02 - 5.13 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 5 H) 8.44 (s, 1 H).

15

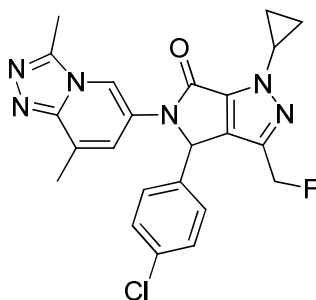
Ejemplo 158: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrólo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

20



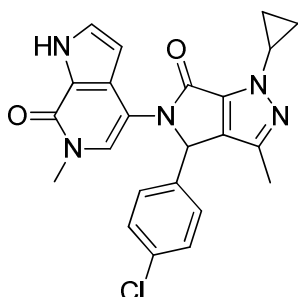
5 El compuesto del título (48 mg) se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el Paso 139.2 utilizando 2- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Paso 152) (75 mg, 0.167 mmol) y 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. t_R : El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH_3 1%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2- 3.5%) seguido de trituración del material resultante en éter de dietilo. t_R : 0.60 min (LC- MS 2); ESI- MS: 462.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.06 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 3.42 - 3.48 (m, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 4.96 - 5.06 (m, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 5 H) 8.43 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 159: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (fluorometil)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



15 A una solución agitada de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihiropirrol[3,4- c]piazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 131) (218 mg, 0.86 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió DBU (0.10 ml, 0.28 mmol) y Xthal- Fluor- E (167 mg, 0.28 mmol) a 0 °C, en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora 0 °C (temperatura interna), durante 36 horas a temperatura ambiente, se inactivó por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; gradiente: 1 min MeOH al 1%, 20 MeOH al 1 - 3.4% en 11.7 min, 1.8 min MeOH al 3.4%; flujo: 40 mL/min). El material resultante se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (columna: NC- Diol, 250 x 30 mm, 5 μm , 60A, Princeton; eluyente: $\text{MeOH}/\text{scCO}_2$; gradiente: 1 min MeOH al 7%, MeOH AL 7- 12% en 12 min, MeOH de 12% a 50%, en 1 min, 1.5 min MeOH al 50%; flujo: 100 ml/min) para proporcionar 16 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. t_R : 0.95 min (LC- MS 2); ESI- MS: 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC- MS 2); R_f = 0.53 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 25 ppm .06 - 1.13 (m, 2 H) 1.26 - 1.32 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 4.93 - 5.33 (m, 2 H) 6.53 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 8.46 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H).

Ejemplo 160: 4- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 6- metil- 1H- pirrolo[2,3- c]piridin- 7(6H)- ona



Paso 160.1: 4- bromo- 6- metil- 1H- pirrolo [2,3- c] piridin- 7 (6H)- ona

Se disolvió 4- Bromo- 7- metoxi- 1H- pirrolo [2,3- c] piridina (63 g, 0.27 mol) [Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao Journal of Organic Chemistry (2002), 67 (7), 2345- 2347] en acetónitrilo/agua (1:1, 1260 ml) y se añadió yoduro de potasio (36.84 g, 0.22 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió por goteo trimetilclorosilano (52.7 ml, 0.41 moles) a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 20 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC usando DCM: MeOH (9.3:0.7) como fase móvil. Después de la terminación de la reacción, el disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua (1000 ml), hexano (1000 ml) y se secó al vacío para proporcionar pura 50 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 3.40 (s, 3 H) 6.21 (dd, J=2.6, J=2.0, 1 H) 7.37 (t, J=2.8, 1 H) 11.18 (s, 1 H) 12.36 (s, 1 H).

Paso 160.2: 4- bromo- 6- metil- (fenilsulfonil)- 1H- pirrolo [2,3- c] piridin- 7 (6H)- ona

Se añadió hidruro de sodio (49.3 mg, 1.233 mmol) a una solución agitada de 4- bromo- 6- metil- 1H- pirrolo [2,3- c] piridin- 7 (6H)- ona (Paso 160.) (200 mg, 0.81 mmoles) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0.24 ml, 0.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, se diluyó en EtOAc/agua, y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: EtOAc/hexano, gradiente: 30- 51% EtOAc en 11,1 min; flujo: 30 mL/min) para proporcionar 298 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. *t*_R: 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 367.1/369.1 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.19 (EtOAc/hexane 1:1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 8.15 - 7.95 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 - 7.68 (m, 1 H), 7.65 - 7.57 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H).

Paso 160.3: 4- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolo[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 6- metil- 1- (fenilsulfonil)- 1H- pirrolo[2,3- c]piridin- 7(6H)- ona

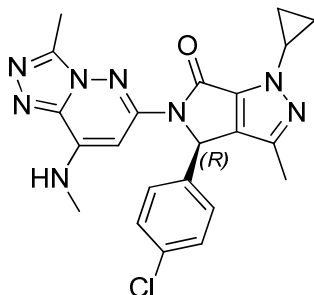
Una mezcla de 4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolo [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 23.9) (100 mg, 0.348 mmoles), 4- bromo- 6- metil- 1- (fenilsulfonil)- 1H- pirrolo [2,3- c] piridin- 7 (6H)- ona (Paso 160.2) (140 mg, 0.382 mmol), cobre (I) yoduro (66.2 mg, 0.348 mmol), K₃PO₄ (148 mg, 0.695 mmoles), y N, N'- dimetiletildiamina (0.056 ml, 0.521 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 14 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó en CH₂Cl₂/agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 280 mg (31% de pureza) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. *t*_R: 1.14 min (LC- MS 2); ESI- MS: 574.2.

Paso 160.4: 4- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolo[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 6- metil- 1H- pirrolo[2,3- c]piridin- 7(6H)- ona

Una mezcla de 4- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolo[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 6- metil- 1- (fenilsulfonil)- 1H- pirrolo[2,3- c]piridin- 7(6H)- ona (Paso 160,3) (280 mg, 0,151 mmol) y terc- butóxido potásico (33.9 mg, 0.302 mmol) en dioxano (3 ml) se agitó durante 1 hora a 80 °C, se diluyó en CH₂Cl₂/agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice Isco Combiflash (eluyente: MeOH/DCM; gradiente: 0% a 5% MeOH en 15.0 min; flujo: 30 mL/min). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante SFC quiral preparativa (columna: sílice, 250 x 30 mm, 5µm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH/scCO₂; gradiente: 1 min MeOH al 18%, MeOH al 18- 23% en 6 min, MeOH al 23% a 50%, en 1 min, 1.5 min MeOH al 50%; flujo: 100 ml/min) y la trituración posterior en éter dietílico para proporcionar 26 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. *t*_R: 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 434.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2); R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

δ ppm 12.05 (s, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 6H), 6.37 - 6.15 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.95 - 3.66 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.39 - 0.83 (m, 4H).

Ejemplo 161: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



5

El compuesto del título (38 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak ID 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH₂Cl₂/EtOH 70:25:5; flujo: 10 mL/min; detección UV: 275 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 113).

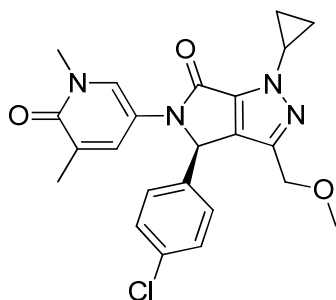
10

(R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 12.76 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak ID 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH₂Cl₂/EtOH 70:25:5; flujo: 1 mL/min; detección UV: 275 nm).

15

(S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 9.62 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak ID 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/CH₂Cl₂/EtOH 70:25:5; flujo: 1 mL/min; detección UV: 275 nm).

Ejemplo 162: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

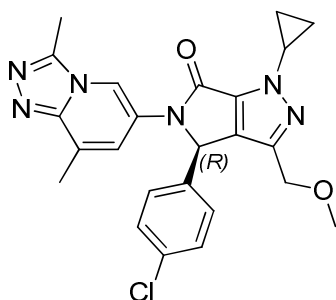


20 El compuesto del título (32 mg, rendimiento del 42%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralcel OD- H 5 μ m, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH 80:20; flujo: 10 mL/min; detección UV: 210 nm) de la mezcla racémica 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 132)

25 (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 7.51 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD- H 5 μ m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

(S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 5.34 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD- H 5 μ m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

Ejemplo 163: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

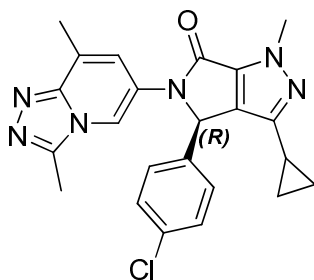


El compuesto del título (134 mg, rendimiento del 39%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Mg II SFC preparativa; columna: Chiralpak AD- H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 60:40; flujo: 50 ml/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 129) y la cromatografía de gel de sílice posterior sobre Combiflash Isco (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH; gradiente: MeOH al 1.5- 10% en 12.0 min, 3 min MeOH al 10%; flujo: 18 mL/min).

(R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 5.15 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD- H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH+ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 2.87 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD- H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH+ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 164: (S)- 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

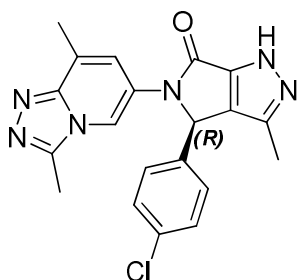


El compuesto del título (26 mg, rendimiento del 34%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: HPLC preparativa VWR ; columna: Chiralpak AD- H 20 m, 76.5 x 393 mm; fase móvil: heptano/EtOH 60:40; flujo: 80 mL/min; detección UV: 240 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 129) seguido por trituración en éter dietílico.

(R)- 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 8.80 min (sistema: Shimadzu HPLC; columna: Chiralpak AD- H 5 m, 4,6 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH 50:50; flujo: 0.8 mL/min; detección UV: 240 nm).

(R)- 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona 5.48 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralcel OD- H 5 µm, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/iPrOH 60:40; flujo: 1 mL/min; detección UV: 210 nm).

Ejemplo 165: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

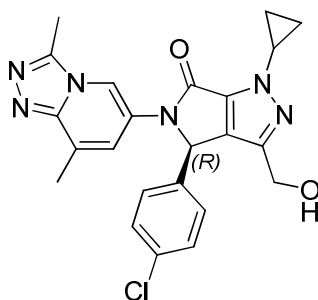


El compuesto del título (133 mg, rendimiento del 44%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralcel OD- H 5 m, 20 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/EtOH 70:30; flujo: 120 g/min; detección UV: 265 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 129) seguido por trituración posterior en éter dietílico.

(R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R: 6.72 min (sistema: Thar /Waters SFC Investigador MS (ZQ); columna: Chiralpak OD- H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 1% IPA 5- 50%; flujo: 4 mL/min; detección UV: DAD (200- 350 nm)).

(S)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R: 3.59 min (sistema: Thar /Waters SFC Investigador MS (ZQ); columna: Chiralpak OD- H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/MeOH 1% IPA 5- 50%; flujo: 4 mL/min; detección UV: DAD (200- 350 nm)).

Ejemplo 166: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

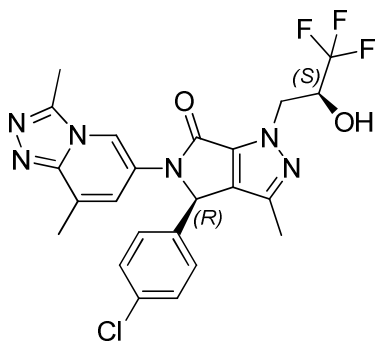


El compuesto del título (48 mg, rendimiento del 37%) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de SFC preparativa quiral (sistema: Mg II SFC preparativa; columna: Chiralpak AS- H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH 60:40; flujo: 50 ml/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 131) seguido por trituración posterior en éter dietílico.

(R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R: 4.33 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AS- H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH + 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

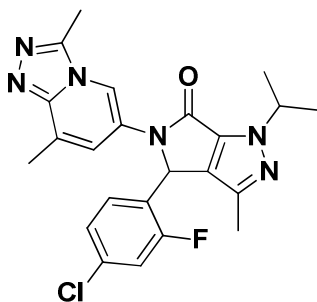
(S)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 2.91 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AS- H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/iPrOH$ 0.05% DEA 60:40; flujo: 2.4 ml/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 167: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- ((S)- 3,3,3- trifluoro- 2- hidroxipropil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para el Ejemplo 68 utilizando 5- (4- clorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4- propionilpirrolidina- 2,3- diona (Paso 70.1) y (S) - 1,1,1- trifluoro- 3- hidrazinilpropan- 2- ol. La mezcla cruda de diastereoisómeros se separó mediante SFC preparativa aquiral (columna NH₂, isocrático 10% para 18 min total 22 min) y trituración en Hex/Et₂O (1:1) para proporcionar el (R, S)- diastereoisómero deseado. t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 505 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 2.00 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 4.40 (dd, J=13.9, 8.9 Hz, 1 H) 4.55 (dd, J=13.9, 3.9 Hz, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.81 (d, J =6.4 Hz, 1 H) 7.20 - 7.48 (m, 5 H) 8.48 (s, 1 H) y el (S,S)- diastereoisómero. t_R : 0.93 min (LC- MS 2); ESI- MS: 505 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H), 4.40 (m, 1 H) 4.55 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.79 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

Ejemplo 168: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



Paso 168.1: 4- acetil- 5- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona

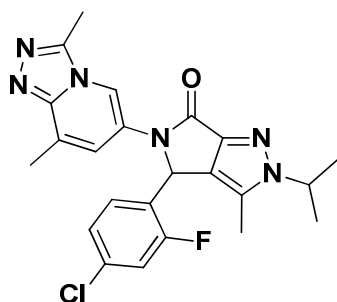
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2- fluoro benzaldehído de 4- cloro y 3,8- dimetil- [1,2,4] triazolo [4,3- a] piridin- 6- amina (paso 67.4) como materiales de partida. t_R : 0.71 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2); ¹H NMR (400 MHz, MeOH- *d*₄) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 7.01 - 7.17 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.01 Hz, 1 H) 7.71 (br. s, 1 H) 8.67 (s, 1 H).

Paso 168.2: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en Ejemplo 57 utilizando 4- acetil- 5- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil-

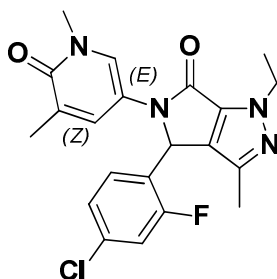
- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 168.1) y como hidrazina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 16 mg de 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 169) y 185 mg del compuesto del título t_R : 1.04 min (LC- MS 2); ESI- MS: 453.2 [M+H]⁺, ESI- MS: 451,2 [M- H]⁻ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm
- 5 8.49 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.78 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53 (t, J = 6.2 Hz, 6H).

Ejemplo 169: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 10 La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 168 t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 452.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 170: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



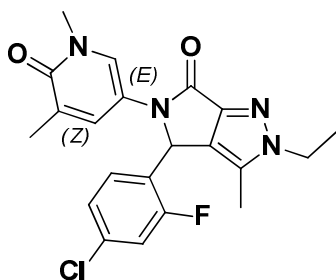
- 15 Paso 170.1: 5- (3- acetil- 2- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2-fluoro benzaldehído de 4- cloro y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2) como materiales de partida. t_R : 0.74 min (LC- MS 2); ESI- MS: 391.2[M+H]⁺/389.2[M- H] (LC- MS 2).

- 20 Paso 170.2: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

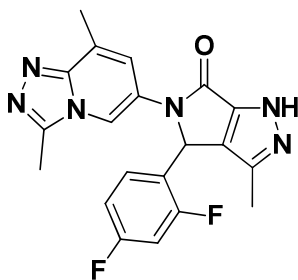
- El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 170.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 18 mg de 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 171) y 45 mg del compuesto del título t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415.2 [M+H] (LC- MS 2).
- 25

Ejemplo 171: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 170 t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 415.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 172: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

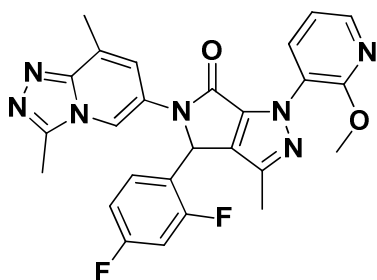


Paso 172.1: 4- acetil- 5- (2,4- difluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona

- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 excepto que se utilizó 2,4- difluoro, benzaldehído de 4- cloro y 5- amino- 1,3- dimetilpiridin- 2 (1H)- ona (paso 20.2) como materiales de partida. t_R : 0.64 min (LC- MS 2); ESI- MS: 399.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2)/397.2[M- H] (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz; MeOH- *d*4) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.75- 6.93 (m, 2 H) 7.21 - 7.39 (m, 1 H) 7.48 (s, 1 H).

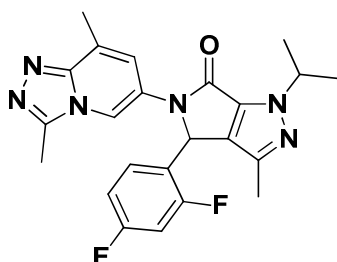
Paso 172.2: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 147.2 utilizando 4- acetil- 5- (2,4- difluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Etapa 172.1) y monohidrato de hidrazina como materiales de partida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 147 mg del compuesto del título: t_R : 0.70 min (LC- MS 2); ESI- MS: 395.3 [M+H]⁺/393.2 [M- H] (LC- MS 2).
- 20 **Ejemplo 173: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



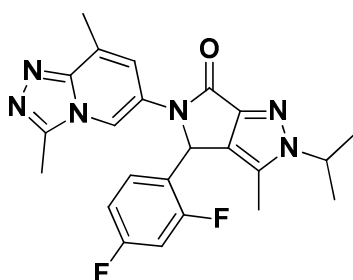
- Se disolvió 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 172; 80 mg, 0.203 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (4,2 ml), ácido borónico 2-metoxi-3-piridina (62 mg, 0.402 mmol), piridina (21 μL, 0.304 mmoles) y Cu(OAc)₂ (73 mg, 0.406mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4.5 d. Se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5μm, 60Å; gradiente: 18% B durante 1 min, 18-23% B en 6 min, 23-50% B en 1 min, 50% B durante 1 min, 50% - 18% B en 1 min, 10% B durante 0.5 min; A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 mL/min) proporcionó 8 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 193) y 10 mg del compuesto del título tr: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503.2 [M+H]/500.3 [M-H] (LC-MS 2).

Ejemplo 174: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-1-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona



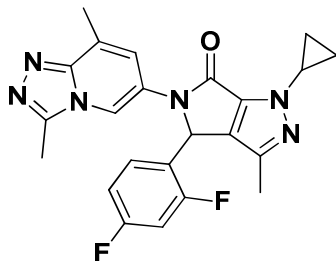
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57 utilizando 4-acetil-5-(2,4-difluorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-hidroxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (Etapa 172.1) y hidracina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 12 mg de 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona (Ejemplo 175) y 104 mg del compuesto del título tr: 0.96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 437.3 [M+H] (LC-MS 2).

Ejemplo 175: 4-(2,4-difluorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-isopropil-3-metil-4,5-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 174 t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 437.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

Ejemplo 176: 1- cloropropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

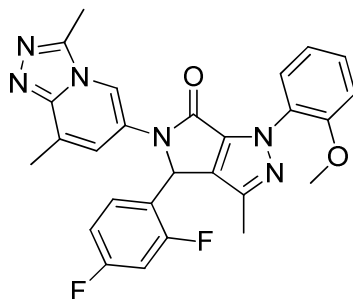


5

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57.1 utilizando 4- acetil- 5- (2,4- difluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Etapa 172.1) y hidracina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 138 mg del compuesto del título: t_R : 0.91 min (LC- MS 2); ESI- MS: 435.3 [M+H]⁺/433.3 [M- H]⁻ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz, MeOH- *d*4) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 22.4, 11.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.30 (d, J = 15.2 Hz, 4H).

10

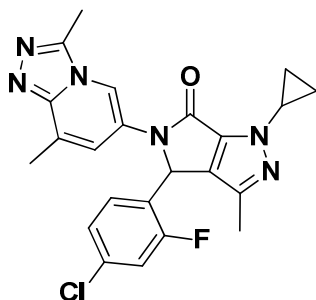
Ejemplo 177: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Paso 172.1) y 2- metoxi hidracina de fenilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco. t_R : 0.97 min (LC- MS 2); ESI- MS: 501.4 [M+H]⁺/499.3 [M- H]⁻ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz, MeOH- *d*4) δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

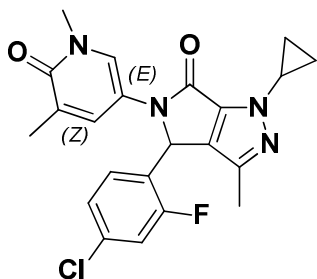
20

Ejemplo 178: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



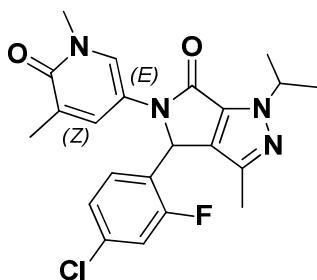
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en Ejemplo 57 utilizando 4- acetil- 5- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 168.1) y como hidrazina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 208 mg del compuesto del título: t_R : 0.99 min (LC- MS 2); ESI- MS: 451.3 [M+H]/449.3 [M- H]; (LC- MS 2). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.21 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

Ejemplo 179: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 170.1) y hidracina de ciclopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo proporcionó 87 mg del compuesto del título: t_R : 1.00 min (LC- MS 2); ESI- MS: 427.2 [M+H]⁺/425.2 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

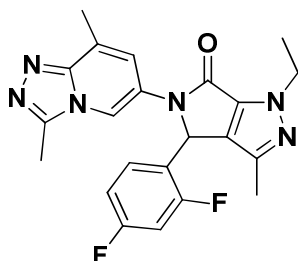
Ejemplo 180: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 57 utilizando 5- (3- acetil- 2- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 4- hidroxil- 5- oxo- 2,5- dihidro- 1H- pirrol- 1- il)- 1,3- dimetilpiridin- 2(1H)- ona (Paso 170.1) y hidracina de isopropilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 82 mg del compuesto

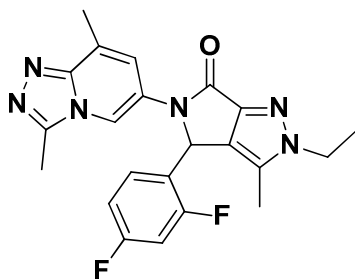
del título: t_R 1.05 min (LC- MS 2); ESI- MS: 429.2 [M+H]⁺/427.3 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 181: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



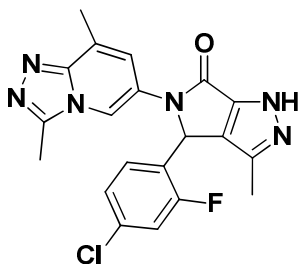
- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 57 utilizando 4- acetil- 5- (2,4- difluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 172.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 34 mg de 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 182) y 34 mg del compuesto del título t_R : 0.89 min (LC- MS 2); ESI- MS: 423.3 [M+H]⁺, ESI- MS: 421,2 [M- H]⁻ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz, MeOH- *d*4) δ 8.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 23.8, 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 182: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 15 La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 181 t_R : 0.84 min (LC- MS 2); ESI- MS: 423.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

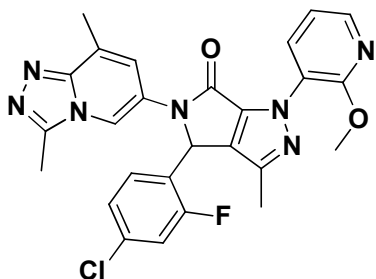
Ejemplo 183: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 172.2 excepto por el uso de 4- acetil- 5- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona

(Paso 168.1) como material de partida. La purificación del material crudo proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. t_R : 0.76 min (LC- MS 2); ESI- MS: 411.3 [M+H]⁺/ ESI- MS: 409.2 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

Ejemplo 184: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

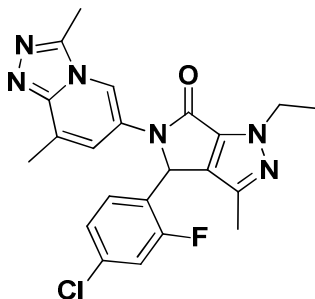


5

El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 172.3 excepto por el uso de 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 183) como material de partida. La purificación del producto crudo produjo 7 mg de 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 194) y 9 mg del compuesto del título t_R : 1.01 min (LC- MS 2); ESI- MS: 518.2 [M+H]⁺, ESI- MS: 516.2 [M- H]⁻ (LC- MS 2).

10

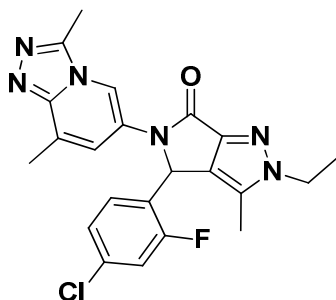
Ejemplo 185: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 57 excepto por el uso de 4- acetil- 5- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 168.1) y hidracina de etilo como materiales de partida. La purificación del producto crudo produjo 34 mg de 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona (Ejemplo 186) y 119 mg del compuesto del título t_R : 0.96 min (LC- MS 2); ESI- MS: 439.3 [M+H]⁺/437.2 [M- H]⁻ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz, MeOH- *d*4) δ ppm 7.91 - 7.38 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.79 - 0.65 (m, 3H).

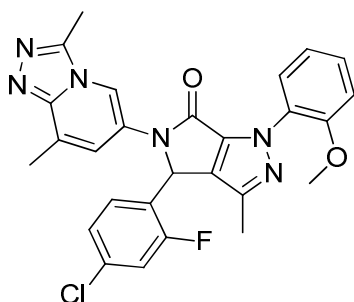
20

Ejemplo 186: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



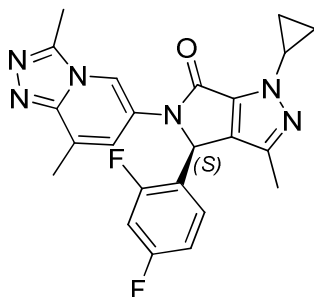
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 185 t_R : 0.90 min (LC- MS 2); ESI- MS: 439.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

5 **Ejemplo 187: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito para la Etapa 57 excepto por el uso de 4-acetil- 5- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Paso 168.1) y fenilhidrazina de 2- metoxilo como materiales de partida. La purificación del material crudo proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. t_R : 1.06 min (LC- MS 2); ESI- MS: 517.2 [M+H]⁺/515.2 [M- H]⁻ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

15 **Ejemplo 188: (S)- 1- cloropropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



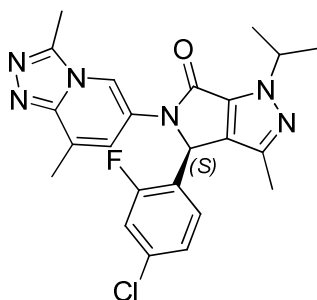
El compuesto del título (54 mg, rendimiento del 44 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 10 ml/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de

1- ciclopropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 176).

(S)- 1- cloropropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 10.47 min (system: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD- H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: n- heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)- 1- cloropropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 8.24 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD- H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: n- heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 189: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

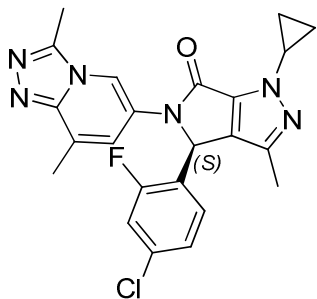


El compuesto del título (65 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD- H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH 75:25; flujo: 50 mL/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4- cloro- 2- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 168).

(S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 3.68 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Pheno Lux Celulosa- 2, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH 60:40; flujo: 2.4 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 6.01 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Pheno Lux Celulosa- 2, 4,6 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH 60:40; flujo: 2.4 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 190: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- coclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



25

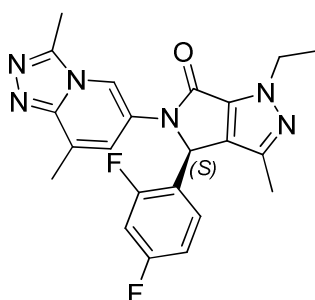
El compuesto del título (82 mg, rendimiento del 43 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MgII; columna: Chiralpak AD- H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH 65:35; flujo: 50 mL/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4-

cloro- 2- difluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 178).

(S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- coclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 7.6 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD- H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n- heptano/EtOH/MeOH 60:20:20:00; flujo: 1 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- coclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 5.01 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD- H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n- heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 191: (S)- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

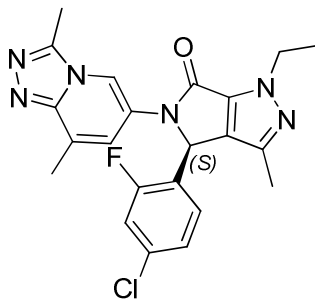


El compuesto del título (34 mg, rendimiento del 48 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: Gilson PLC 2020; columna: Chiralpak AD- H, 20 x 250 mm; fase móvil: heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 12 mL/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 181).

(S)- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 8.95 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD- H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n- heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

(R)- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 6.40 min (sistema: Agilent HPLC; columna: Chiralpak AD- H, 4.6 x 250 mm; fase móvil: n- heptano/EtOH/MeOH 80:10:10; flujo: 1 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 192: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona



25

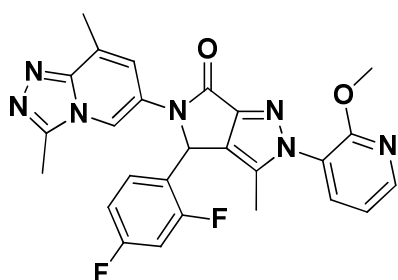
El compuesto del título (52 mg, rendimiento del 47 %) se obtuvo enantioméricamente puro (> 99% ee) después de la cromatografía preparativa quiral (sistema: SFC preparativa MglI; columna: Chiralpak AD- H, 30 x 250 mm; fase móvil: scCO₂/iPrOH 60:40; flujo: 50 mL/min; temperatura: 38 °C; detección UV: 220 nm) de la mezcla racémica de 4- (4-

cloro- 2- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona (Ejemplo 185).

(S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 3.07 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD- 3, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/iPrOH$ 70:30; flujo: 2.4 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

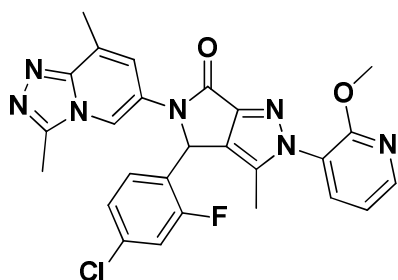
(R)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona. t_R : 2.24 min (sistema: SFC Thar analítica; columna: Chiralpak AD- 3, 4.6 x 250 mm; fase móvil: $scCO_2/iPrOH$ 70:30; flujo: 2.4 mL/min; temperatura: 35°C; detección UV: 220 nm).

10 **Ejemplo 193: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



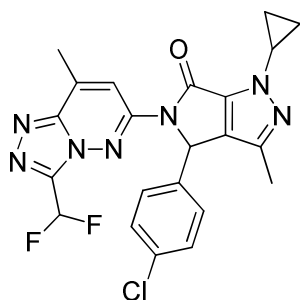
La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 173 t_R : 0.92 min (LC- MS 2); ESI- MS: 503.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

15 **Ejemplo 194: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona**



La preparación del compuesto del título se describe en el Ejemplo 183 t_R : 0.98 min (LC- MS 2); ESI- MS: 518.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2).

20 **Ejemplo 195: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3- (difluorometil)- 8- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona**



Paso 195.1: 6- cloro- 3- hidrazinilo- 4- metil- piridazina 3,6- dicloro- 4- metil- piridazina (Combi- Blocks) (60 g, 361 mmol) se disolvió en monohidrato de hidrazina (Aldrich) (335 ml, 5.411 mmol) y la solución se agitó a 80 °C durante 1 h, formando un precipitado blanco. La mezcla de reacción se diluyó con agua y los productos precipitados se aislaron mediante filtración. El producto sólido crudo se suspendió en EtOH y se dejó en un baño de ultrasonido durante 1 h. El producto deseado (22,4 g) se obtuvo después de la filtración y el secado bajo vacío como un sólido de color beige. t_R : 0.31 min (LC- MS 2); ESI- MS: 160.0 [M+H]⁺ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz; DMSO- *d*6) δ ppm 7.83 (br.s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 4.49 (br.s, 2 H) 2.05 (s, 3 H).

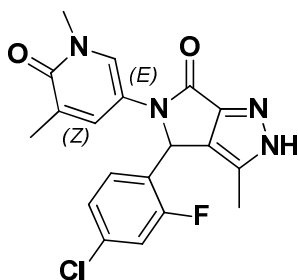
Paso 195.2: 6- cloro- 3- (difluorometil)- 8- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazina A una suspensión de color beige de 6- cloro- 3- hidrazinilo- 4- metil- piridazina (paso 195.1) (22.44 g, 127 mmol) en dioxano (250 ml) se añadió ácido difluoroacético (Aldrich) (9.40 ml, 146 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después se calentó hasta 120 °C durante 2.5 h. Al calentar, la suspensión se convirtió en una solución de color rojo-naranja. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Et₂O (80 ml) y la suspensión se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se suspendió en hexanos y se filtró de nuevo. Después de lavados repetidos con hexanos, se obtuvo el compuesto título como un sólido de color naranja.

t_R : 0.72 min (LC- MS 2); ESI- MS: 219.2 [M+H]⁺ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz; DMSO- *d*6) δ ppm 7.66 (t, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 2.71 (s, 3H) 2.51 (s, 3H).

Paso 195.3: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3- (difluorometil)- 8- metil- [1,2,4] triazolo[4,3- b] piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c] pirazol- 6(1H)- ona

4 - (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4 ,5- dihidropirrolol [3,4- c] pirazol- 6 (1H)- ona (Paso 23.9) (200 mg, 0.695 mmol), 6 - cloro- 3- (difluorometil)- 8- metil- [1,2,4] triazolo [4,3- b] piridazina (Etapa 195.2) (190 mg, 0.869 mmol), Pd₂(dba)₃ (Aldrich) (63.6 mg, 0.070 mmoles), fosfato de xanteno (Aldrich) (97 mg, 0.167 mmol) y carbonato de cesio (Fluka) (453 mg, 1.390 mmol) se disolvieron en dioxano (3.5 ml) en atmósfera de argón. La solución de color negro se agitó a 100 °C durante 5.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con 10 ml de NaHCO₃. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sistema de Flashmaster ISCO; columna de 40 g. solvente A: hexano; disolvente B: EtOAc. gradiente (% B): 0% durante 2 min, 0- 25% durante 13 minutos, 25% durante 5 min, 25- 50% durante 15 min, 50% durante 10 min; flujo de 40 ml/min. Detección: 254 nm, 280 nm). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron, se concentraron y se secaron bajo vacío. El producto resultante se sometió entonces a HPLC preparativa (columna: Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30x100 mm; disolvente A: Agua + 0.1% TFA; solvente B: Acetonitrilo + 0.1% TFA. gradiente (% B): 50- 70% en 16 minutos: de flujo 50 ml por min se recolectaron las fracciones que contenían el producto, se evaporaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R : 1.18 min (LC- MS 2); ESI- MS: 470.3 [M+H]⁺ (LC- MS 2). ¹H NMR (400 MHz; DMSO- *d*6) δ ppm 1.10 - 1.21 (m, 2 H) 1.28 - 1.40 (m, 2 H) 1.99 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.86 (tt, J=7.24, 3.70 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 7.24 - 7.46 (m, 5 H) 8.47 (s, 1 H).

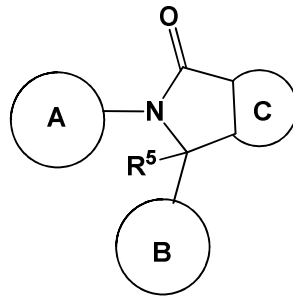
Ejemplo 196: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona



5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Paso 147.2 utilizando 4- acetil- 5- (2,4- difluorofenil)- 1- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- hidroxil- 1H- pirrol- 2(5H)- ona (Etapa 170,1) y monohidrato de hidrazina como materiales de partida. El residuo resultante se purificó mediante SFC (Thar 100; columna: PFP, 25 cm, Ø 3 cm, 5µm, 60Å; gradiente: 15% B durante 1 min, 15- 20% B en 6 min, 20- 50% B en 1 min, 50% B durante 1,5 min, 50% - 15% B en 1 min, 15% B durante 0.5 min; A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min) para proporcionar 147 mg del compuesto del título *t_R*: 0.70 min (LC- MS 2); ESI- MS: 395.3 [M+H]/393.2 [M- H] (LC- MS 2).

REIVINDICACIONES

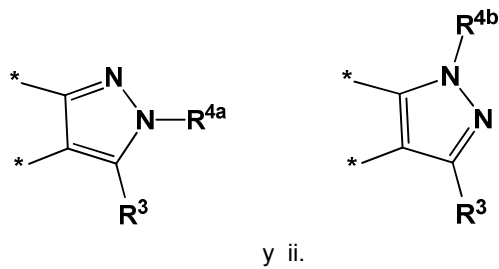
1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



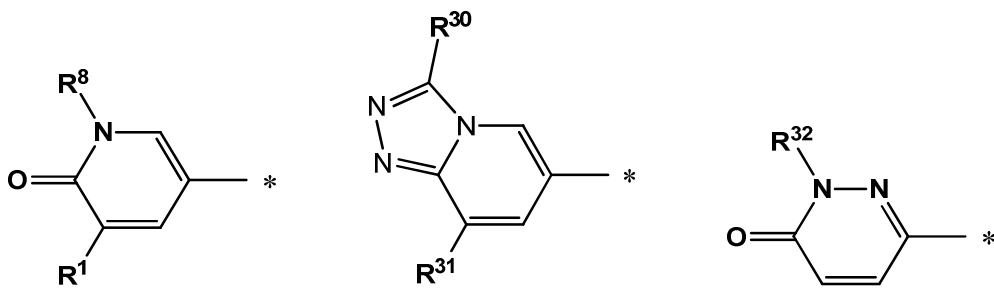
(I)

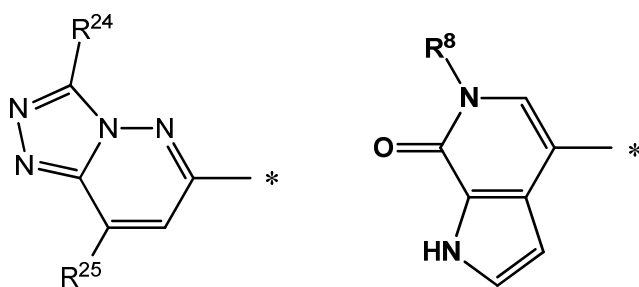
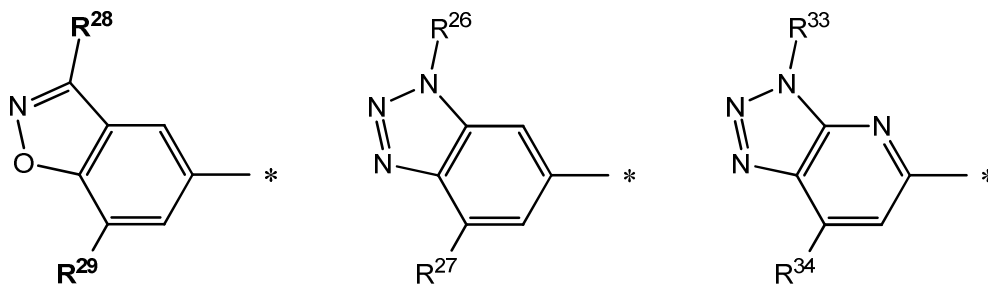
5 en donde

el anillo C se selecciona a partir de



A se selecciona a partir de

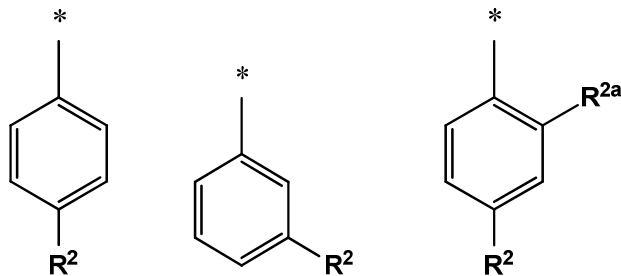




y

;

B se selecciona a partir de

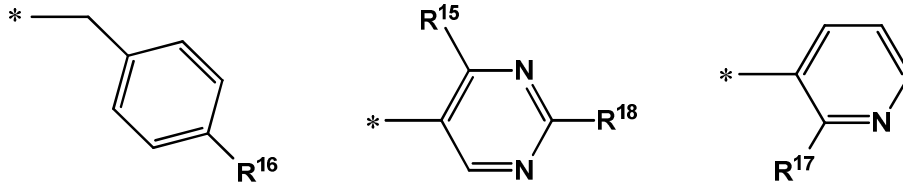


y

;

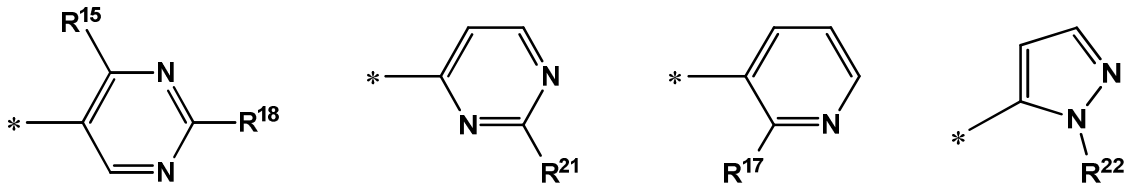
- 5 R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CH₂F, - CF₃, isopropilo, - OH, etoxilo, metoxilo, ciclopropilo, - CH₂OCH₃ y - CH₂OH;

R^{4a} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃, - C(O)- NH(CH₃), - C(O)- N(CH₃)₂,

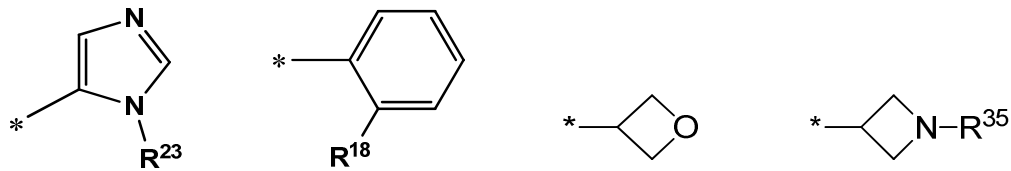


y ;

R^{4b} se selecciona a partir de H, alquilo (C₁- C₄), cicloalquilo(C₃- C₆), - (CH₂)₂- OH, - (CH₂)₂- O- CH₃, - (CH₂)₂- O- CH₂- CF₃, - (CH₂- CH(OH)- CF₃., - C(O)- NH(CH₃), - C(O)- N(CH₃)₂,



5



y ;

R⁵ es H;

R¹ se selecciona a partir de H, metilo, cloro y flúor;

R² se selecciona a partir de bromo, cloro, flúor, - O- CF₃ y - CF₃;

10 R^{2a} es flúor;

R⁸ es metilo;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ y R²¹ son todos metoxilo;

R¹⁷ es metilo o metoxilo;

R²², R²³, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R³⁰, R³² y R³³ son todos metilo;

15 R²⁴ es metilo o -CHF₂;

R²⁵ es metilo o - NR⁹R¹⁰;

R²⁹ es H o metilo;

R³¹ es H, metilo o metoxilo;

R³⁴ es H o metilo;

R⁹ es H o metilo;

R¹⁰ es H, metilo o -C(O)- (C₁- C₃)alquilo;

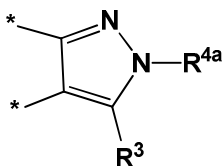
R³⁵ es H, metilo, -C(O)CH₃ o -C(O)OCH₂CH₃;

5 y

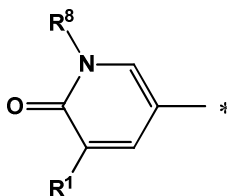
* indica el punto de unión al resto de la molécula;

con la condición que

cuando el anillo C es i:

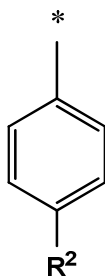


10 A es:



R¹ se selecciona a partir de metilo, cloro y flúor,

B es:

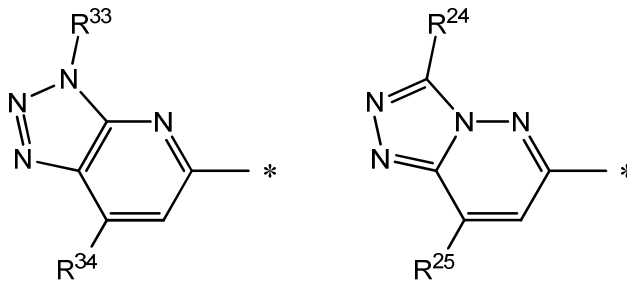
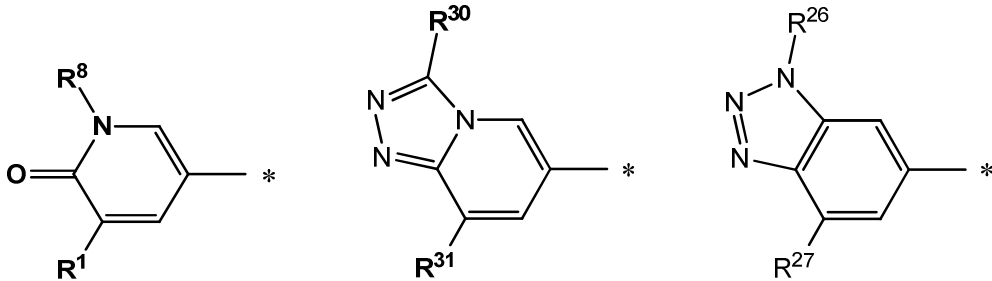


15 R² es cloro, flúor o -CF₃,

y el resto de los sustituyentes son como se definen en la presente,

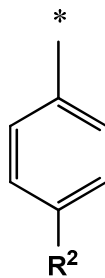
luego R³ se selecciona a partir de H, metilo, etilo, -CH₂F, -CF₃, -OH, etoxilo, metoxilo, -CH₂OCH₃ y -CH₂OH.

2. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se selecciona a partir de



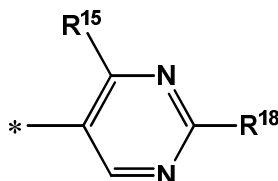
y

5 3. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B es

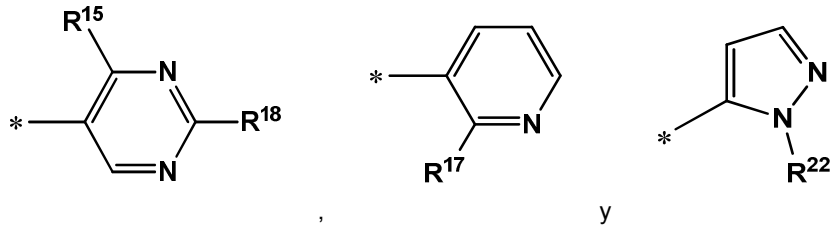


4. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en donde R³ se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo y metoxilo, o se selecciona a partir de H, metilo, etilo, - CF₃, - OH, etoxilo y metoxilo.

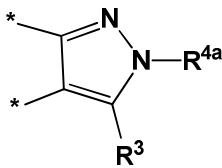
5. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, en donde R^{4a} se selecciona a partir de metilo, isopropilo, ciclopropilo y



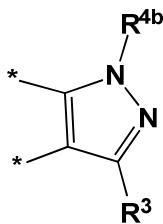
6. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, en donde R^{4b} se selecciona a partir de etilo, isopropilo, ciclopropilo, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-CH_3$,



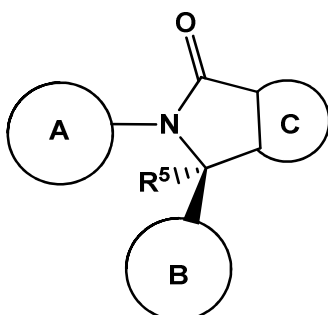
- 5 7. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es metilo o cloro.
8. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 es cloro.
9. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anillo C es i:
- 10



10. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anillo C es ii:



- 15 11. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la estereoquímica es como se muestra en la fórmula (Ia):



(Ia).

12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

- 5 Ejemplo 1: 4- (4- clorofenil)- 2- (4- metoxibenzil)- 3- metil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 2: 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 3: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 10 Ejemplo 4: 4- (4- clorofenil)- 1,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona
- Ejemplo 5: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 15 Ejemplo 6: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 7: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 9: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 20 Ejemplo 10: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 11: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 25 Ejemplo 13: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 14: 4- (4- clorofenil)- 5- (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 16: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- 30 Ejemplo 17: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona
- Ejemplo 19: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 20: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 21: (R)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

5 Ejemplo 23: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 24: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 25: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (3- metil- [1,2,4]triazolol[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 26: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 27: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 28: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 30: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

20 Ejemplo 31: 4- (4- clorofenil)- 5- (5- fluoro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 32: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridazin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 33: 4- (4- clorofenil)- 2,3- dimetil- 5- (3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

25 Ejemplo 34: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 35: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 36: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 37: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 38: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 39: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 40: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

40 Ejemplo 41: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 42: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4-

c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 43: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

5 Ejemplo 44: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 45: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 46: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

10 Ejemplo 47: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- (trifluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 49: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 51: (R)- 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 52: 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 53: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 54: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- isopropil- 5- (3- metilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 55: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

25 Ejemplo 56: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 57: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 58: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1,3- dimetil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 59: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipirimidin- 4- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 60: 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 62: (R)- 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 63: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 64: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

40 Ejemplo 65: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 66: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 67: 4- (4- clorofenil)- 2- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- isopropil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

5 Ejemplo 68: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 69: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 70: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 71: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 72: 5- (5- cloro- 1- metil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 73: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- hidroxil- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 74: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 76: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etoxil- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 77: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metoxil- 2- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 78: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 79: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- etil- 1- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 80: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetilbenzo[d]isoxazol- 5- il)- 3- etil- 2- (2- hidroxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

30 Ejemplo 81: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (2- metilpiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 82: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (2- metilpiridin- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 83: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- imidazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 84: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- etil- 5- (8- metoxil- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 85: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,4- dimetil- 1H- benzo[d][1,2,3]triazol- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 86: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 87: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 1- (2- metoxietil)- 4,5-

dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 88: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 2- (2- metoxietil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

5 Ejemplo 89: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 90: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 91: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (3- (trifluorometoxi)fenil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 92: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 93: 4- (4- clorofenil)- 2- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 94: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclobutil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 95: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (4- (trifluorometoxi)fenil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 96: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (3- (trifluorometil)fenil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 97: 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4- (4- (trifluorometil)fenil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 98: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 100: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- (2,4- dimetoxipirimidin- 5- il)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 101: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 102: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 104: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 105: 4- (4- clorofenil)- 3- etil- 5- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 107: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- etil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 108: 4- (4- clorofenil)- 3- etil- 5- (8- metoxi- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- (2,2,2- trifluoroetoxi)etil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 109: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,7- dimetil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

40 Ejemplo 110: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,7- dimetil- 3H- [1,2,3]triazolo[4,5- b]piridin- 5- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 111: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 112: (6- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)(metil)carbamato de terc- butilo

5 Ejemplo 113: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 114: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 115: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 116: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 117: 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

15 Ejemplo 119: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 120: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

20 Ejemplo 122: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 125: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 126: N- (6- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 3- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 8- il)acetamida

25 Ejemplo 128: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 129: 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 130: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 131: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 132: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

35 Ejemplo 133: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 134: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

40 Ejemplo 135: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 136: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (oxetan- 3- il)- 4,5-

dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 137: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (oxetan- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 138: 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 139: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 140: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 1- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 141: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 142: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

15 Ejemplo 143: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

Ejemplo 144: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 145: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

20 Ejemplo 146: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,3- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 147: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

25 Ejemplo 148: 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- etil- N,N- dimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

Ejemplo 149: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- carboxamida

Ejemplo 150: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- N,N,3- trimetil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 2(4H)- carboxamida

30 Ejemplo 151: 1- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 152: 2- (azetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

35 Ejemplo 153: 1- (1- acetilazetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 154: 1- (1- acetilazetidín- 3- il)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 155: 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de etilo

40 Ejemplo 156: 3- (4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 6- oxo- 5,6- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 1(4H)- il)azetidina- 1- carboxilato de etilo

Ejemplo 157: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 158: 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 2- (1- metilazetidín- 3- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

- 5 Ejemplo 159: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (fluorometil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 160: 4- (4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 6- oxopirrolol[3,4- c]pirazol- 5(1H,4H,6H)- il)- 6- metil- 1H- pirrolol[2,3- c]piridin- 7(6H)- ona

- 10 Ejemplo 161: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 3- metil- 5- (3- metil- 8- (metilamino)- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 162: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 163: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (metoximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- 15 Ejemplo 164: (R)- 4- (4- clorofenil)- 3- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 165: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- 20 Ejemplo 166: (R)- 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- (hidroximetil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 167: (R)- 4- (4- clorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 1- ((S)- 3,3,3- trifluoro- 2- hidroxipropil)- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 168: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- 25 Ejemplo 169: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 170: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- 30 Ejemplo 171: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 172: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 173: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

- 35 Ejemplo 174: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 175: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

- 40 Ejemplo 176: 1- ciclopropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrolol[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 177: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5-

dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 178: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

5 Ejemplo 179: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 180: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 181: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

10 Ejemplo 182: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 183: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

15 Ejemplo 184: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 185: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 186: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

20 Ejemplo 187: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- (2- metoxifenil)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 188: (S)- 1- ciclopropil- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

25 Ejemplo 189: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- isopropil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 190: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 191: (S)- 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

30 Ejemplo 192: (S)- 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 1- etil- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

Ejemplo 193: 4- (2,4- difluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

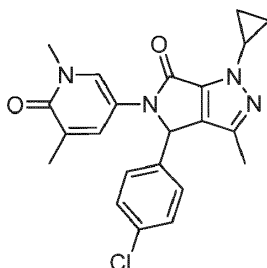
35 Ejemplo 194: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (3,8- dimetil- [1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin- 6- il)- 2- (2- metoxipiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona

Ejemplo 195: 4- (4- clorofenil)- 1- ciclopropil- 5- (3- (difluorometil)- 8- metil- [1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin- 6- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(1H)- ona

y

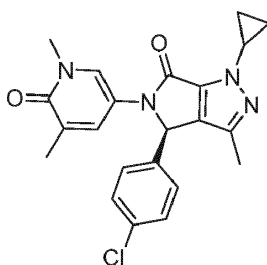
40 Ejemplo 196: 4- (4- cloro- 2- fluorofenil)- 5- (1,5- dimetil- 6- oxo- 1,6- dihidropiridin- 3- il)- 3- metil- 4,5- dihidropirrololo[3,4- c]pirazol- 6(2H)- ona .

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



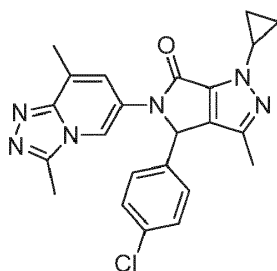
4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



(R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

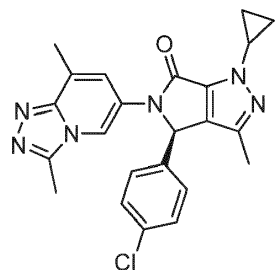
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



10

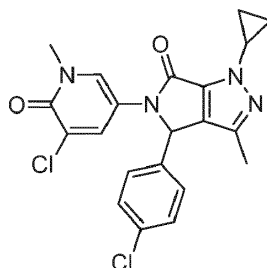
4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



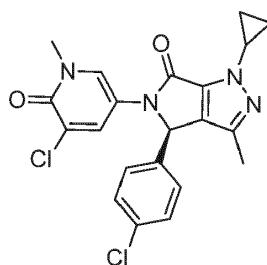
15 (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



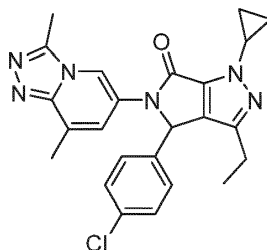
5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



(R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-3-metil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

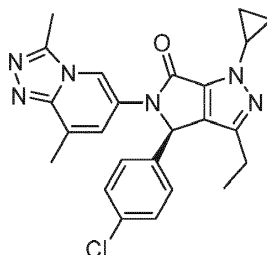
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



10

4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



15 (R)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-3-etil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
22. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de cáncer.