

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 471**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (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: **27.05.2014 PCT/IB2014/061736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2014 E 14728350 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3004108**

54 Título: **Derivados de pirazolo-pirrolidin-4-ona como inhibidores de BET y su uso en el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

28.05.2013 EP 13169441

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

27.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BLANK, JUTTA;
BOLD, GUIDO;
COTESTA, SIMONA;
GUAGNANO, VITO y
RUEEGER, HEINRICH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 656 471 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 pirazolo-pirrolidin-4-ona como inhibidores de BET y su uso en el tratamiento de enfermedades

Campo de la invención

5 La invención proporciona derivados de pirazolo-pirrolidin-4-ona y su uso como inhibidores de BET, para el tratamiento de afecciones o enfermedades tales como cáncer.

Antecedentes de la invención

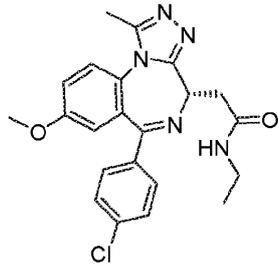
10 Las proteínas BET son proteínas codificadas por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4, o BRDT. Cada una de estas proteínas es portadora de dos bromodominios N-terminales. Los bromodominios comprenden un segmento conservado de aproximadamente 110 aminoácidos que se encuentra en al menos 42 proteínas diversas que interactúan específicamente con las lisinas acetiladas que se presentan, por ejemplo, en las colas de histona (Filippakopoulos y Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704). Las histonas son una parte constituyente de la cromatina y sus modificaciones covalentes, incluyendo la transcripción genética reguladora de la acetilación de lisina. Por consiguiente, se cree que los bromodominios, regulan la transcripción mediante el reclutamiento de proteínas para los genes que están marcados con patrones específicos de acetilación de lisina.

15 Varios informes publicados han vinculado a la familia de proteínas BET con enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedad metabólica e inflamación. Las fusiones oncogénicas de BRD4 o BRD3 y la proteína nuclear en el gen de Testículos (NUT) causadas por las translocalizaciones cromosómicas son subyacentes a un cáncer agresivo denominado como carcinoma de la línea media de NUT (French y col., J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9; French y col., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6). Los bromodominios BRD3/4 están conservados en estas proteínas de fusión, y su inhibición ya sea mediante eliminación genética o con el inhibidor del bromodominio de BET selectivo JQ1 conduce a la muerte y/o a la diferenciación de estas células de cáncer tanto *in vitro* como en modelos tumorales animales (Filippakopoulos y col., Nature, 468 (2010), 1067-73). Se ha demostrado que el JQ1 y otros diferentes inhibidores selectivos de BET se enlazan a los bromodominios de BET y de esta manera impiden el enlace de acetil-lisina, lo cual impide que las proteínas BET interactúen con la cromatina y por lo mismo regulen la transcripción.

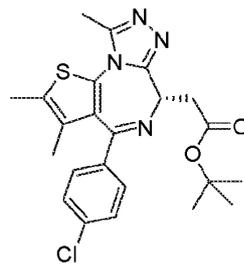
20 BRD4 también se identificó a partir de un rastreo de ARNi como un objetivo en la leucemia mieloide aguda (AML) (Zuber y col., Nature, 478 (2011), 524-8). Este descubrimiento fue validado *in vitro* e *in vivo* utilizando el inhibidor JQ1 de BET y otro inhibidor selectivo de BET denominado como I-BET151 que químicamente no está relacionado con JQ1 (Dawson y col., Nature, 478 (2011), 529-33). Estos y otros estudios mostraron que los inhibidores de BET tienen una amplia actividad contra el cáncer en las leucemias agudas, en el mieloma múltiple, y en otras malignidades hematológicas. En varios modelos de cáncer, se ha observado una sub-regulación aguda del factor de transcripción oncogénico Myc sobre la inhibición de BET (Delmore y col., Cell, 146 (2011), 904-17; Mertz y col., Proc Natl Acad Sci EUA, 108 (2011), 16669-74). Los estudios más recientes sugieren que el potencial terapéutico de los inhibidores de BET se extiende hasta otras indicaciones de cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón y cerebro.

35 Se informó que otro inhibidor de BET denominado como I-BET762 que está estrechamente relacionado con JQ1 en la estructura química y la manera en que se enlaza a los bromodominios de BET, modula la expresión de los genes inflamatorios clave, y de esta manera, protege contra el choque endotóxico y la sepsis inducida por bacterias en modelos de ratón (Nicodeme y col., Nature, 468 (2010), 1119-23). Este cuerpo de información se ha utilizado para soportar la evaluación clínica del inhibidor de BET RVX-208 en los estudios clínicos en los pacientes que padecen de aterosclerosis, enfermedad de arterias coronarias, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64 y www.clinicaltrials.gov). Se ha demostrado que tanto RVX-208 como I-BET762 sobre-regulan la Apolipoproteína A-I, la cual está críticamente involucrada en la reducción de los niveles de colesterol en el tejido. Finalmente, las proteínas BET se han vinculado con la propagación y la regulación de transcripción de varios virus y, por consiguiente, se cree que los inhibidores de BET podrían tener una actividad antivírica (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549).

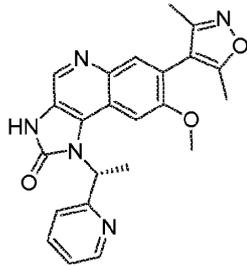
45 En resumen, los inhibidores de los bromodominios de BET tienen un potencial terapéutico en varias enfermedades humanas.



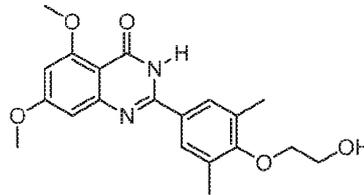
I-BET 762



JQ1



I-BET 151



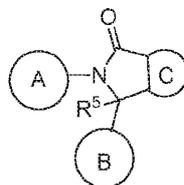
RVX-208

Sumario de la invención

5 Sigue existiendo una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para el tratamiento de 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 mitigar el cáncer, los cuales comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un inhibidor de BET.

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

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, Realización 1, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo,

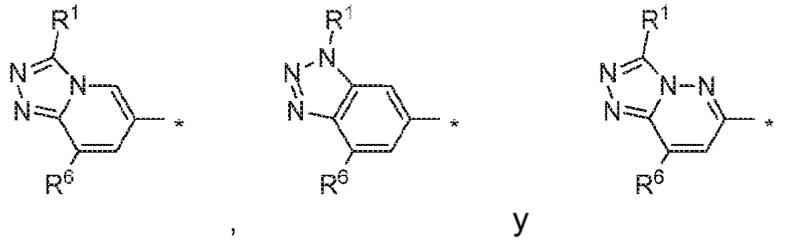


(I)

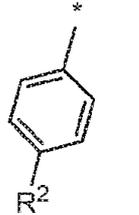
15

en el que:

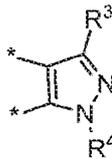
A se selecciona de:



B es:



C es:



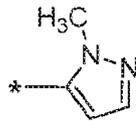
5

R¹ es metilo, opcionalmente sustituido con uno o dos fluoro;

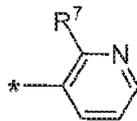
R² se selecciona de cloro y fluoro;

R³ se selecciona de alquilo (C₁-C₄) y ciclopropilo; y R⁴ se selecciona de alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con -OH u -O-alquilo (C₁-C₄); halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido con -OH; o

10



o
R³ es:



15

y R⁴ se selecciona de H; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con -OH u -O-alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo; R⁵ es H;

R⁶ se selecciona de metilo, metoxi, -NH₂ y -NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄)

R⁷ es metoxi; y * indica el punto de unión con el resto de la molécula.

20

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o de una sal del mismo, o de las subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o de una sal del mismo, o de las subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

Descripción detallada

A continuación se describen un número de realizaciones (E) del primer aspecto de la invención, donde por conveniencia la Realización 1 es idéntica a las mismas.

5 A menos que se especifique de otra manera, la frase "compuestos de la presente invención" se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las subfórmulas de la misma, y a las sales de los mismos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio), así como a las fracciones inherentemente formadas.

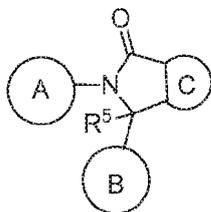
10 A menos que se especifique de otra manera, la frase "compuestos de la presente invención" se refiere a los compuestos de fórmula (I) y las subfórmulas de la misma, y a las sales de los mismos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio), así como a las fracciones inherentemente formadas.

15 Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un resto hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene C₁-C₄. Los ejemplos representativos de alquilo C₁-C₄ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo.

En el presente documento se describen diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

20 La invención por consiguiente proporciona un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente en el presente documento como Realización 1.

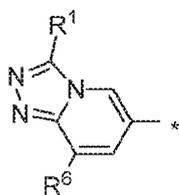
Realización 1.1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo,



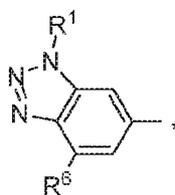
(I)

en donde:

25 A se selecciona de

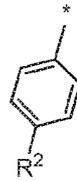


y



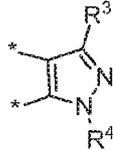
;

B es:



;

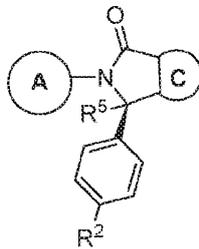
C es



;

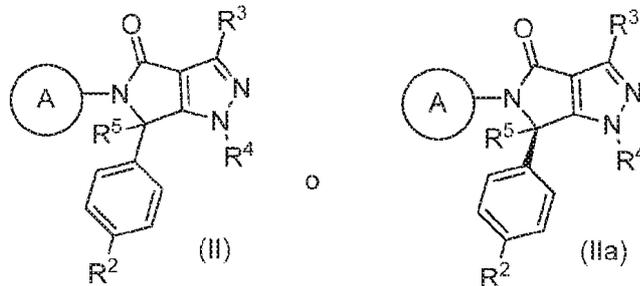
- 5 R¹ es metilo opcionalmente sustituido con uno o dos fluoro;
 R² se selecciona de cloro y fluoro;
 R³ se selecciona de alquilo (C₁-C₄) y ciclopropilo;
 R⁴ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con -OH u -O-alquilo (C₁-C₄);
 R⁵ es H;
 R⁶ se selecciona de metilo y metoxi;
 10 y * indica el punto de unión con el resto de la molécula.

Realización 2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la Realización 1, el cual es de fórmula (Ia):



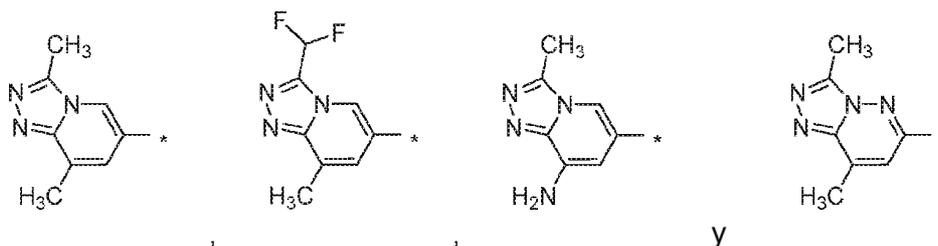
(Ia).

- 15 Realización 3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la Realización 1 o 2, en donde el compuesto es de fórmula (II) o (IIa):



Realización 4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ se selecciona de metilo y difluorometilo.

- 20 Realización 5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde A se selecciona de



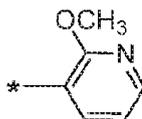
Realización 6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R² es cloro.

5 Realización 7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R³ se selecciona de metilo, etilo y ciclopropilo.

Realización 8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R³ es ciclopropilo.

Realización 9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁴ es metilo, o -CH₂CH₂OCH₃.

10 Realización 10. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la realización 1, 2, 3, 4 o 5, en donde R³ es:



y
R⁴ es H.

15 Realización 11. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 1.1 o 3 a 9, en donde el compuesto está presente como el racemato de las 2 formas enantioméricas (Ia) y (Ib) desveladas en el presente documento.

Realización 12. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la realización 1, que se selecciona de:

- 20 Ejemplo 1: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 Ejemplo 2: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 25 Ejemplo 3: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 Ejemplo 4: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 Ejemplo 5: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 30 Ejemplo 6: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona
 Ejemplo 7: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 Ejemplo 8: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 35 Ejemplo 9: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 Ejemplo 10: 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 40 Ejemplo 11: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
 Ejemplo 12: 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 13: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 14: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

5 Ejemplo 15: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 16: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

10 Ejemplo 17: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 18: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 19: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

15 Ejemplo 20: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 21: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

20 Ejemplo 22: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 23: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 24: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

25 Ejemplo 25: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 26: 6-(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)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

30 Ejemplo 27: (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrol-3,4-c-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de tercbutilo;

Ejemplo 28: 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona; y

Ejemplo 29: (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrol-3,4-c-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de etilo.

35 Realización 13. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la realización 1, que se selecciona de:

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

40 Ejemplo 3: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

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

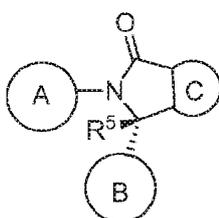
45 Ejemplo 7: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 11: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 24: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona; y

50 Ejemplo 28: 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona.

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



(Ib).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de 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 los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular, las "sales farmacéuticamente aceptables". La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

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

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Cualquier fórmula dada en el presente documento, también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los 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 , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado pueden ser particularmente deseables para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y en las preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en el presente documento, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de

esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3.500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de al menos 4.000 (60 % de incorporación de deuterio), de al menos 4.500 (67,5 % de incorporación de deuterio), de al menos 5.000 (75 % de incorporación de deuterio), de al menos 5.500 (82,5 % de incorporación de deuterio), de al menos 6.000 (90 % de incorporación de deuterio), de al menos 6.333,3 (95 % de incorporación de deuterio), de al menos 6.466,7 (97 % de incorporación de deuterio), de al menos 6.600 (99 % de incorporación de deuterio), o de al menos 6.633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquellos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en el presente documento, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, lubricantes, agentes de desintegración, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, pp 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por proteínas BET, o (ii) asociada con la actividad de proteína BET, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de las proteínas BET; o (2) reducir o inhibir la actividad de las 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 de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de las proteínas BET; o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de las proteínas BET.

Una "proteína BET" es una proteína codificada por cualquiera de los genes BRD2, BRD3, BRD4, o BRDT". A menos que se indique de otra manera "proteínas BET" o "proteína BET" se utilizan en el presente documento en las formas singular y plural indistintamente, y el uso de cualquiera de las mismas no es limitante. A menos que se indique de otra manera "proteínas BET" incluye todas, o cualquier combinación de, estas proteínas codificadas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

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

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en el presente documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en el presente documento o que sea claramente contradicho por el contexto.

10 Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en el presente documento o que sea de otra manera claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reclamada de otra manera.

15 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en una forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (R), (S), o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos el 50 % de exceso enantiomérico, al menos el 60 % de exceso enantiomérico, al menos el 70 % de exceso enantiomérico, al menos el 80 % de exceso enantiomérico, al menos el 90 % de exceso enantiomérico, al menos el 95 % de exceso enantiomérico, o al menos el 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

20 De conformidad con lo anterior, como se utiliza en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

25 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

30 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

35 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente
40 invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo), con una o más moléculas de disolvente. Estas moléculas de disolvente son aquellas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de disolvente es agua.

45 Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos inherentemente o por diseño.

COMPOSICIONES

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual 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 vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como aquellos descritos en el presente documento. Para los propósitos de la presente invención, a menos que sean designados de otra manera, los solvatos e hidratos son considerados en términos generales como composiciones. De preferencia, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente

invención se pueden componer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes tampones del pH, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con uno o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Los comprimidos pueden ser con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración 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 de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0,1-75 %, o contienen de aproximadamente el 1-50 %, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al etapa a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, éstas son particularmente adecuadas para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, tampones, y conservantes.

Como se utiliza en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo,

como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mixta, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

5 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de la proteína BET, por ejemplo, como se indica en las pruebas proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta.

10 Teniendo consideración de su actividad como inhibidores de BET, los compuestos de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son útiles en el tratamiento de las afecciones que sean mediadas por la actividad de las proteínas BET, tales como cáncer, y/o que respondan (significando en especial de una manera terapéuticamente benéfica) a la inhibición de una proteína BET, más especialmente una enfermedad o un trastorno como se menciona más adelante en el presente documento.

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

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de aterosclerosis, enfermedad de arterias coronarias, dislipidemia, diabetes, y otras enfermedades cardiovasculares, y/o como agentes antiviricos.

35 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o de una sal del mismo para su uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de las proteínas BET. En otra realización, la enfermedad es una enfermedad de cáncer seleccionada a partir de la lista anteriormente mencionada.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad que se trate mediante la inhibición de una proteína BET, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo. En una realización adicional, la enfermedad es una enfermedad de cáncer seleccionada de la lista anteriormente mencionada.

45 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo, para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de una proteína BET. En otra realización, la enfermedad es una enfermedad de cáncer seleccionada a partir de la lista anteriormente mencionada.

50 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o de aproximadamente 1-500 mg, o de aproximadamente 1-250 mg, o de aproximadamente 1-150 mg, o de aproximadamente 0,5-100 mg, o de aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y la condición individual, del trastorno o de la enfermedad, o de la gravedad de la misma, que sea tratada. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

55

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteral, parenteral, convenientemente intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o de entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, el cual es terapéuticamente activo o potencia la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

15 COMBINACIONES

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

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de fórmula (I), y otros agente o agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un blíster, como se utiliza típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificaciones diferentes, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

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

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una proteína BET, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una proteína BET, en donde el paciente ha sido tratado

previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas), con un compuesto de fórmula (I).

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

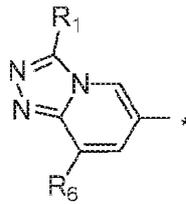
En una realización adicional, el otro agente terapéutico es un modulador de un objetivo en el campo de la epigenética, tal como un inhibidor de desacetilasa de histona (HDAC), o un inhibidor de metil-transferasa de histona (HMT).

5

ESQUEMAS GENÉRICOS

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

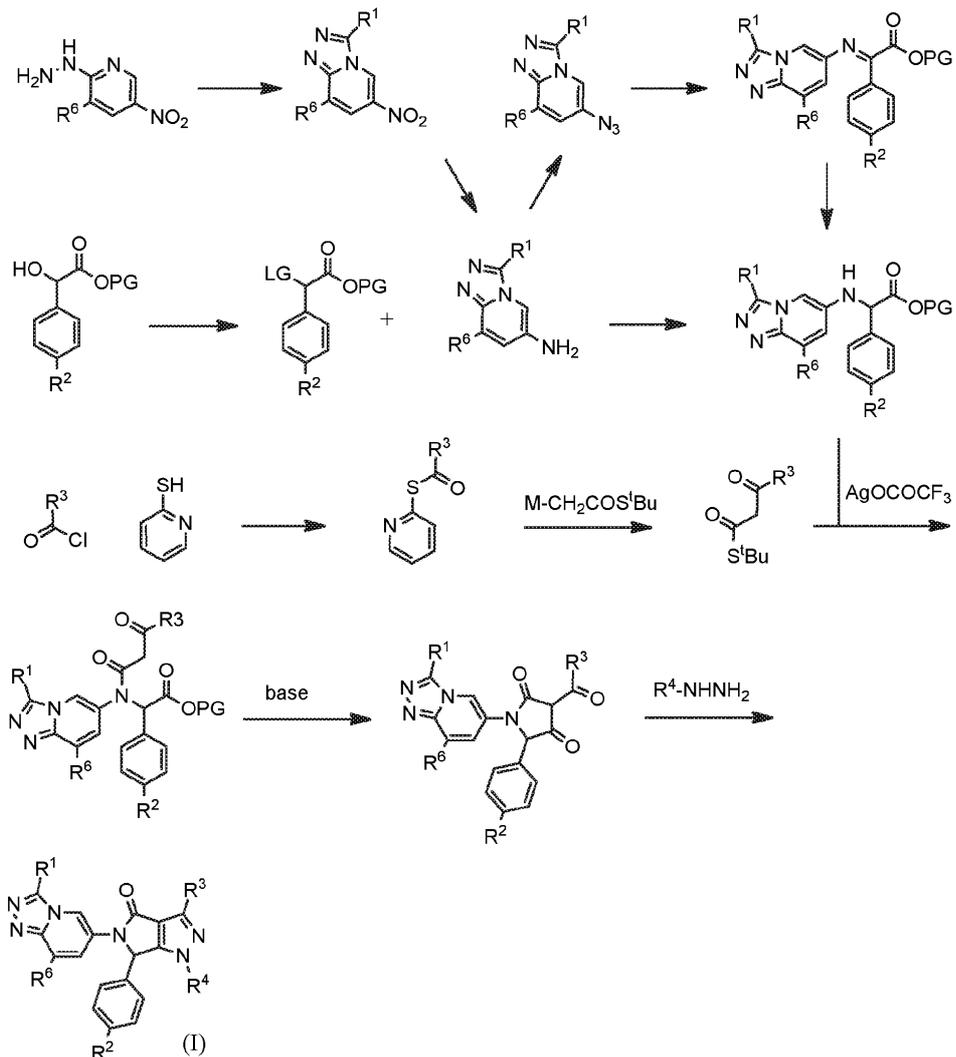
Los compuestos de fórmula (I), en donde A es:



10

y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la Realización 1, puede prepararse como se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



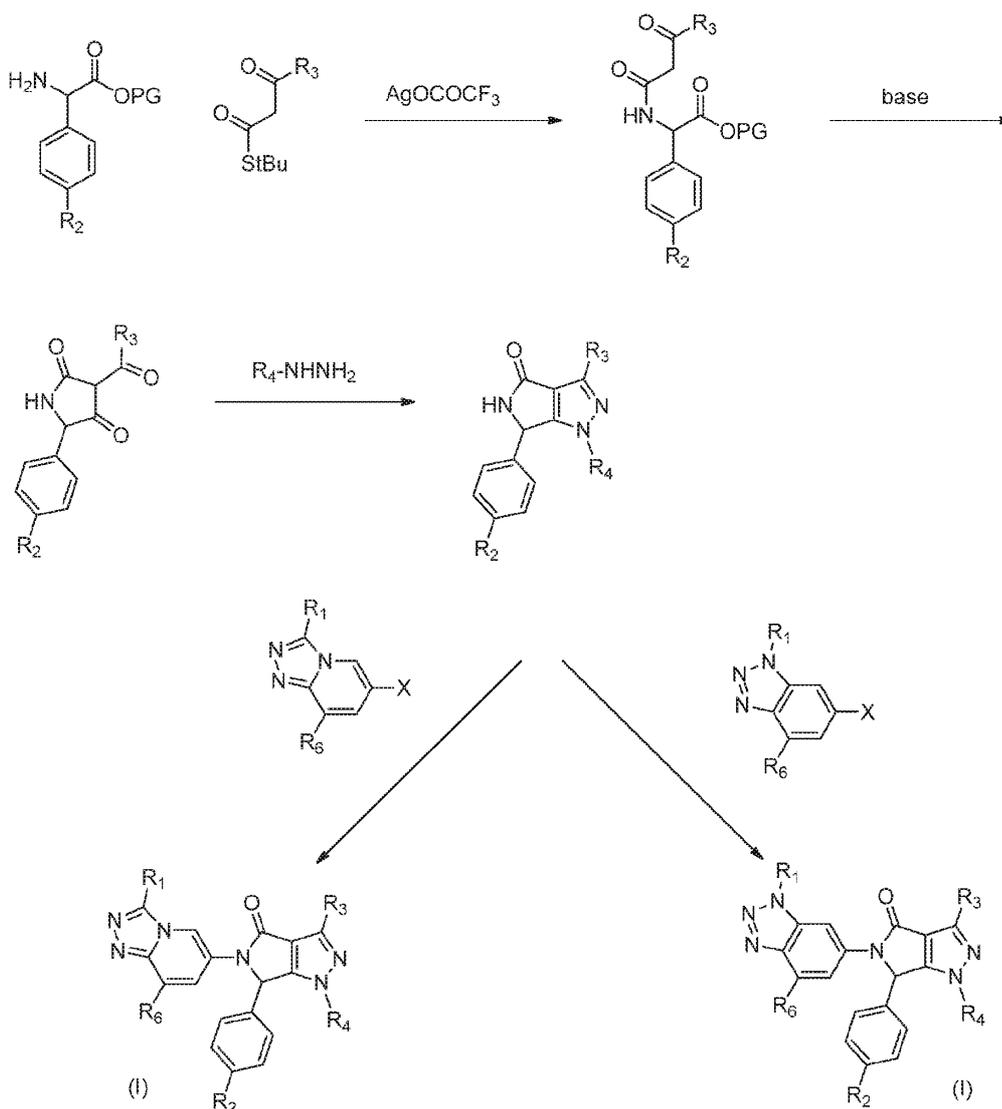
en donde:

LG es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato;
 PG es un grupo protector de ácido adecuado, tal como metilo; y
 M es un metal adecuado, tal como Li o Na.

5 El esquema 1 ilustra un método para la preparación de los compuestos de la invención (por ejemplo, los Ejemplos 1 a 3). Un derivado de 2-hidrazinil-5-nitropiridina 3-sustituido se acila con el derivado anhídrido de ácido acético correspondiente de 0 °C a 25 °C en tetrahidrofurano (THF) o dioxano. El derivado acilado *in situ* se convierte a una temperatura elevada, usualmente de entre 100 °C y 150 °C, en el derivado de 6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina 3,8-disustituida, el cual, tras la reducción del grupo nitro mediante hidrogenación catalítica, con Pd-C al 10 % de 40 °C a 50 °C como el sistema catalítico preferido, en un disolvente apropiado (metanol (MeOH), etanol, ácido acético), proporcionó la [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina 3,8-disustituida. La conversión del alcohol secundario del derivado correspondiente de 2-aril-2-hidroxi-acetato en un grupo saliente, por ejemplo, con (a) cloruro de metan-sulfonilo, o anhídrido metan-sulfónico en la presencia de una base orgánica tal como piridina (junto con una cantidad catalítica de 4-dimetil-amino-piridina) o trietil-amina, o (b) 1-cloro-N,N,2-trimetil-propenil-amina, seguida por la reacción con [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina 3,8-disustituida, a temperaturas de entre 0 °C y 50 °C, da como resultado la formación del derivado de amina secundaria. De una manera alternativa, la [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina 3,8-disustituida se convierte en la [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina 6-azido-3,8-disustituida correspondiente con trimetil-silil-azida en acetonitrilo, en la presencia de nitrato de tercbutilo a una temperatura de entre 0 °C y 20 °C. La reducción de la azida intermediaria en la presencia de un fenil-2-oxo-acetato 4-sustituido con trifenil-fosfina a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C, seguida por la reducción del imino-acetato generado con isopropanol-agua, en la presencia de $[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{Ph}_4\text{C}_4\text{CO})]_2$ a una temperatura elevada, óptimamente de entre 80 °C y 120 °C, proporcionó el intermedio de amina secundaria. La siguiente acilación con un derivado de beta-ceto-tioéster en la presencia de trifluoro-acetato de plata(I) a temperatura ambiente da como resultado la formación del derivado de beta-ceto-amida. El beta-ceto-tioéster requerido se genera a partir del derivado de carbotioato de S-piridin-2-ilo correspondiente y el etanotioato de S-tercbutilo en la presencia de una base fuerte (LiHMDS, NaHMDS) a una baja temperatura. La condensación de Claisen de la beta-ceto-amida a la beta-dicetona ciclada se puede efectuar bajo condiciones básicas (a) ya sea con CsF en N,N-dimetil-formamida (DMF) a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C, o (b) con etóxido de sodio en EtOH a una temperatura elevada. El derivado final de pirazolo-pirrolidinona se genera mediante la condensación del derivado de beta-dicetona con la hidrazina que contiene R⁴ correspondiente. Las condiciones de reacción preferidas para la etapa de condensación son un disolvente alcohólico y temperaturas de entre 80 °C y 130 °C en el reactor de microondas.

De una manera alternativa, los compuestos de fórmula (I), en donde A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la Realización 1, se pueden preparar como se describe en el Esquema 2.

Esquema 2



en donde PG es como se define en el Esquema 1, y X es halo.

- El Esquema 2 ilustra una modificación del método mostrado en el Esquema 1, para la preparación de los compuestos de la invención (por ejemplo, los Ejemplos 4-6). Este método es similar a aquél descrito en el esquema 1, excepto que el fragmento de heteroarilo bicíclico que contiene R¹-/R⁶ se introduce mediante acoplamiento de C-N de Chan-Lam o catalizado por paladio. El derivado de 2-aryl-amino-éster se hace reaccionar con el beta-ceto-tioéster correspondiente en la presencia de trifluoro-acetato de plata(I) a temperatura ambiente para proporcionar el derivado de ceto-amida. La ciclación de la lactama y la condensación subsiguiente al intermedio de 5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona N5-insustituida se lleva a cabo mediante la misma metodología como se describe en el Esquema 1. El intermedio de lactama se arila con el haluro de heteroarilo bicíclico correspondiente y un catalizador de metal apropiado, por ejemplo, una sal de Cu, de preferencia CuI, y una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₃PO₄, en un disolvente apropiado, tal como dioxano o tolueno, a temperaturas elevadas, preferiblemente de entre 80 °C y 120 °C. De una manera alternativa, se aplican condiciones de formación de enlace de C-N catalizado por Pd, de preferencia Pd₂(dba)₃ y Xantphos junto con Cs₂CO₃ como base en dioxano de 90 °C a 120 °C.
- La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermedio que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos y se llevan a cabo las etapas restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro. Los compuestos de la invención e intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en la materia.

MÉTODOS SINTÉTICOS

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 2-13,3 kPa, 20-133 mbar).

5 La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquellas convencionales en la materia.

10 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquellos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

15	ACN	acetonitrilo
	Ac ₂ O	anhídrido de ácido acético
	ac.	acuoso
	Ar	argón
	Boc	terc-butoxicarbonilo
20	Salmuera	solución saturada (a ta) de cloruro sódico
	s. a.	singlete amplio
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CuI	yoduro de cobre(I)
	d	doblete
25	DEA	dietilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
30	ESI-EM	espectrometría de masas con ionización por electropulverizado
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	H	hora u horas
	H ₂ O	agua
35	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	K ₃ PO ₄	fosfato potásico
	CL-EM	espectrometría de masas con cromatografía de líquidos
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	MeOH	metanol
40	MgSO ₄	sulfato magnésico
	m	multiplete
	min	minuto o minutos
	ml	mililitro o mililitros
	EM	espectrometría de masas
45	Ms ₂ O	anhídrido metansulfónico
	MW	microondas
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
50	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)
	POCl ₃	fosforoxicloruro
	Ppm	partes por millón
55	R _f	relación de frentes
	ta (o TA)	temperatura ambiente
	s	singlete
	sat.	saturado
	scCO ₂	dióxido de carbono supercrítico
60	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	t	triplete

t _R	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra rendimiento
5 Xantphos	4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno

Método de UPLC:

UPLC 1: Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18, 1,7 μm, 2,1 x 50 mm, flujo: 1,0 ml/min. Temperatura de la columna: 30 °C. Gradiente: del 5 % al 100 % de B en 1,5 min, 100 % de B durante 1 min, A = agua + TFA al 0,1 %, B = ACN + TFA al 0,1 %

10 **Método de CL-EM:**

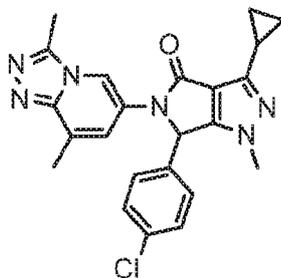
CL-EM 1:

15 Columna: Waters Acquity HSS T3, 1,8 μm, 2,1 x 50 mm, horno a 60 °C. Flujo: 1,0 ml/min. Gradiente: del 5 % al 98 % de B en 1,40 min, entonces 98 % de B durante 0,40 min, del 98 % al 5 % de B en 0,10 min, 5 % de B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM, B = ACN + ácido fórmico al 0,04 %. Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Intervalo del espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

CL-EM 2:

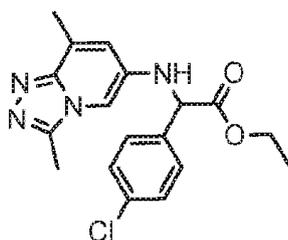
20 Columna: Waters Acquity HSS T3, 1,8 μm, 2,1 x 50 mm, horno a 60 °C. Flujo: 1,0 ml/min. Gradiente: del 5 % al 98 % de B en 1,40 min, entonces 98 % de B durante 0,40 min, del 98 % al 5 % de B en 0,10 min, 5 % de B durante 0,10 min; A = agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %. Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Intervalo del espectrómetro de masas: 100-1200 Da.

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



25 A una solución de 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-pirrolidina-2,4-diona (0,8 mmol, 339 mg) en metanol (MeOH) (2 mililitros), se le añadió metil-hidrazina (2,4 mmol, 111 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 110 °C en un reactor de microondas (MW). La mezcla de reacción se concentró, y el aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 80:20:4 a 0:5:1), para proporcionar el producto del título (218 mg, 60 % de rendimiento) como una espuma color amarillo claro. t_R: 0,822 minutos (UPLC 1); t_R: 0,90 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 433 / 435 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 -1,19 (m, 4 H) 1,88 -2,10 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 6,61 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,41 (s, 4 H) 8,36 (s, 1 H).

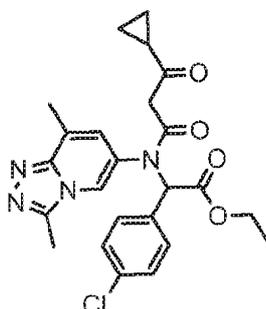
Etapa 1,1: 2-(4-clorofenil)-2-((3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo



A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-acetato de etilo (2,146 g, 10 mmol), y Net₃ (6,97 mililitros, 50,0 mmol) en

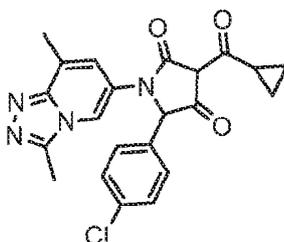
CH₂Cl₂ (40 mililitros), se le añadió, a 0 °C, Ms₂O (3,136 g, 18,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió 3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina (1,946 g, 12,00 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de calentar durante 3 horas de 40 °C a 45 °C, la mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una pequeña cantidad de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 75:25:3 a 0:50:5), para proporcionar el producto del título (1,15 g, 30 % de rendimiento), como un sólido color beige. t_R: 0,856 minutos (UPLC 1); t_R: 0,92 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 359 / 361 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,30 (EtOAc/MeOH, 9:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 4,16 - 4,26 (m, 1 H) 4,83 (m, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2 H).

Etapa 1,2: 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxopropanamido)-acetato de etilo



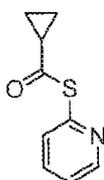
A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-((3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo (851 mg, 1,5 mmol), y 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de S-tercbutilo (390 mg, 1,95 mmol, etapa 1,4) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), se le añadió trifluoroacetato de plata (431 mili-g, 1,95 mmol), a temperatura ambiente. La solución color café oscuro resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el filtrado se concentró y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 90:10:1 a 0:100:10, que contenía Net₃ al 0,1 %), para proporcionar el producto del título (604 mg, 83 % de rendimiento) como una espuma amarilla. t_R: 0,870 minutos (UPLC 1); t_R: 0,95 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 465 / 467 [M-H]⁺ (CL-EM 1).

Etapa 1,3: 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-pirrolidina-2,4-diona



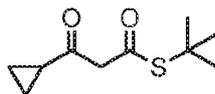
A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxopropanamido)-acetato de etilo (560 mg, 1,20 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) se le añadió, bajo argón (Ar), CsF (370 mg, 2,4 mmol), a temperatura ambiente, y la solución color café oscuro resultante se agitó durante 14 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió H₂SO₄ 1N frío. El producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron a 60 °C para proporcionar producto del título (101 mg, 18 %) como una espuma amarilla. t_R: 0,881 minutos (UPLC 1); t_R: 0,77 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 423 / 425 [M+H]⁺ (CL-EM 1).

Etapa 1,4: Ciclopropancarbotioato de S-piridin-2-ilo



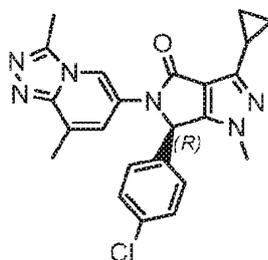
A una solución de piridin-2-tiol (29,2 g, 260 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (260 mililitros) se le añadió, bajo argón (Ar), cloruro de ciclopropancarbonilo (27,7 g, 260 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a 25 °C. La sal de HCl precipitada se filtró y se lavó con Et₂O-hexano, 1:4, y hexano. El precipitado amarillo claro se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ y EtOAc, y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título (37,3 g, 80 % de rendimiento), como un aceite color amarillo. t_R: 0,79 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 180 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,83 -1,03 (m, 2 H) 1,09 -1,28 (m, 2 H) 1,91 -2,16 (m, 1 H) 7,10 - 7,28 (m, 1 H) 7,60 - 7,74 (m, 1 H) 8,55 (dd, J = 4,8, 1,1 Hz, 1 H).

Etapa 1.5: 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de S-tercbutilo



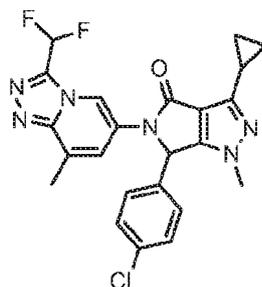
A una solución de ciclopropancarbotoato de S-piridin-2-ilo (16,5 g, 92 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (250 mililitros) se le añadió, bajo argón (Ar), una solución de LiHMDS 1M en tetrahidrofurano (THF) (229 mililitros, 229 mmol) a < -70 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de etanoato de S-tercbutilo (14,0 mililitros, 96 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros) por debajo de -70 °C. Después de agitar durante 0,5 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -50 °C durante un período de 1 hora. Después de completarse, la mezcla de reacción se añadió a 300 mililitros de H₂SO₄ 1N frío y hielo, y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El aceite bruto se volvió a disolver en Et₂O, se mantuvo a 0 °C durante 14 horas, se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, y se concentró nuevamente para proporcionar el producto del título (18,3 g, 95 % de rendimiento), como un aceite color amarillo. t_R: 1,089 minutos (UPLC 1); t_R: 1,06 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 201 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,59 (EtOAc); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,80 (m, 2 H) 0,91 - 0,99 (m, 2 H) 1,33 (s, 9 H) 1,92 (m, 1 H) 3,53 (s, 2 H).

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



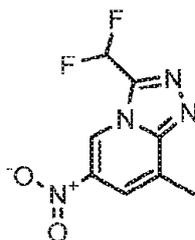
El compuesto del título (69 mg, 34 % de rendimiento) se obtuvo enantioméricamente puro (>99 %), como un sólido blanco después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC-PicLab-Prep 100; columna: Chiralpak AD-H, 50 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/MeOH 40:60 (isocrática); flujo: 150 gramos/minuto; detección UV: 245 nm) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 1) (210 mg, 0,46 mmol), y la trituración del residuo resultante en Et₂O. t_R: 0,827 minutos (UPLC 1); t_R: 0,90 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 433 / 455 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 -1,19 (m, 4 H) 1,88 -2,10 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H) 6,61 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,41 (s, 4 H) 8,36 (s, 1 H). El segundo enantiómero, (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, se obtuvo por medio de la misma separación como un sólido blanco (75 mg, 36 % de rendimiento) en una forma enantioméricamente pura (99 % de exceso enantiomérico (ee)).

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



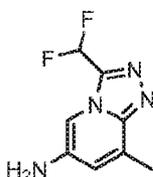
5 A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxo-
 10 propanamido)-acetato de etilo (540 mg, 0,941 mmol) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se le añadió metil-hidrazina (0,15 mililitros, 2,82 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas (MW) durante 3 horas a 100 °C y durante 2 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 90:10:1 a 0:100:10). El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (Reprosil70-NH₂ (250 x 30 milímetros, 5 μm), gradiente: del 11 al 16 % de B en 6 minutos, A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min), para proporcionar el producto del título (255 mg, 30 % de rendimiento) después de la trituración en Et₂O como un sólido blanco. *t_R*: 1,046 minutos (UPLC 1); *t_R*: 1,03 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 469 / 471 [M+H]⁺ (CL-EM 1); *R_f* = 0,24 (EtOAc/MeOH, 9:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 -1,15 (m, 4H) 1,91 -2,10 (m, 1) 2,52 (s, 3H) 3,34 (s, 3 H) 6,71 (s, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 4 H) 7,59 (s, 1 H) 7,71 (t, J = 51,2 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

Etapa 3,1: 3-(difluorometil)-8-metil-6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina



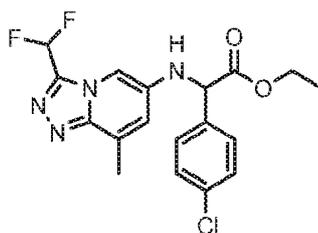
15 A una solución de 2-hidrazinil-3-metil-5-nitropiridina (2 g, 11,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), se le añadió una solución de anhídrido 2,2-difluoroacético (1,68 mililitros, 13,08 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) a 0 °C durante un período de 0,5 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a 0 °C, y la 2,2-difluoro-N'-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetohidrazida inicialmente formada Posteriormente se calentó durante 4 horas a 140 °C en el reactor de microondas (MW). La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/CH₂Cl₂/MeOH, 90:10:1 a 50:50:5), para proporcionar el producto del título (2,31 g, 85 % de rendimiento), como un sólido color café. *t_R*: 0,68 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 229 [M+H]⁺ (CL-EM 1); *R_f* = 0,48 (hexano/EtOAc/MeOH 50:50:5); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 7,77 (t, J = 56,7 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Etapa 3,2: 3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina



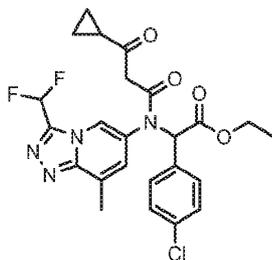
25 Una solución de 3-(difluorometil)-8-metil-6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (3,3 g, 10,12 mmol) en metanol (MeOH) (30 mililitros) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (0,86 g) durante 3 horas a 50 °C y 1,000 mbar de H₂. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/CH₂Cl₂/MeOH, 100:100:5 a 0:100:5 que contenía Net₃ al 0,2 %), para proporcionar el producto del título (1,05 g, 49 % de rendimiento), como un sólido blanco. *t_R*: 0,46 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 199 [M+H]⁺ (CL-EM 1); *R_f* = 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH 19:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,52 (s, 3H) 5,41 (s, 2 H) 6,95 (s, 1 H) 7,61 (t, J = 53,9 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H).

Etapa 3,3: 2-(4-clorofenil)-2-((3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo



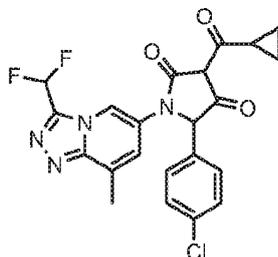
5 A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-acetato de etilo (890 mg, 4,15 mmol), y Net_3 (2,9 mililitros, 20,8 mmol) en dioxano (12 mililitros), se le añadió, a 0 °C, Ms_2O (1,3 g, 7,46 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 horas a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió 3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina (986 mg, 4,98 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas (MW) durante 1 hora a 160 °C. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc, y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una pequeña cantidad de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 90:10:1 a 50:50:5), para proporcionar el producto del título (460 mg, 27 % de rendimiento), como una espuma rojiza. t_R : 1,07 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 395 / 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (CL-EM 1); R_f = 0,40 (hexano/EtOAc/MeOH, 10:10:1); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 2,53 (s, 3H) 4,07 - 4,12 (m 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,44 - 7,62 (m, 5 H).

15 Etapa 3,4: 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo



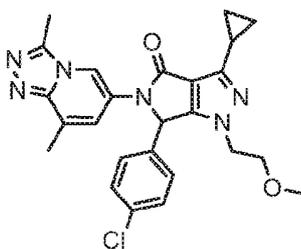
20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,2, utilizando 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo (etapa 3,3), y 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de S-tercbutilo (etapa 1,5). t_R : 1,04 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 503 / 505 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (CL-EM 1); R_f = 0,30 (hexano/EtOAc/MeOH, 10:10:1).

Etapa 3,5: 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo



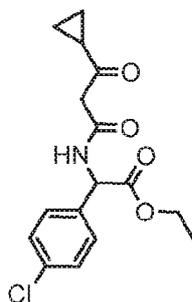
25 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,3, utilizando 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-N-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo (etapa 3,4). t_R : 0,86 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 459 / 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (CL-EM 1).

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



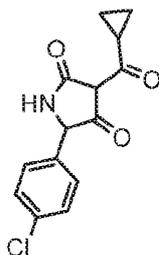
5 A una suspensión de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (170 mg, 0,512 mmol), y 6-bromo-3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (151 mg, 0,666 mmol) en dioxano, se le añadieron, bajo argón (Ar), CuI (48,8 mg, 0,256 mmol), K₃PO₄ (218 mg, 1,025 mmol), y N,N'-dimetil-etilen-diamina (151 mg, 0,666 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante 30 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ que contenía algún concentrado acuoso de NH₃ y el producto se extrajo con EtOAc-MeOH, 20:1. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 80:20:4 a 0:20:4). El producto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (propil-piridil-urea (250 x 30 milímetros, 5 μm), gradiente: del 15 al 10 % de B en 6 minutos, A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min), para proporcionar el producto del título (65 mg, 26 % de rendimiento) después de la tritauración en Et₂O como un sólido blanco, t_R: 0,863 minutos (UPLC 1); t_R: 0,91 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 477 / 479 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 -1,05 (m, 2 H) 1,09 -1,26 (m, 2 H) 1,96 -2,06 (m, 1 H) 2,50 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,44 -3,67 (m, 3 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,98 (s, 1 H).

Etapa 4,1: 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo

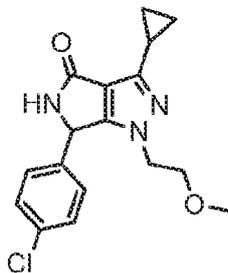


20 A una solución de 2-amino-2-(4-clorofenil)-acetato de etilo (8,08 g, 37,8 mmol), y 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de S-tercbutilo (9,05 g, 45,4 mmol, etapa 1,5) en tetrahidro-furano (THF) (100 mililitros) se le añadió, bajo argón (Ar), trifluoro-acetato de plata (11,07 g, 49,1 mmol), a temperatura ambiente. La solución color café oscuro resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el filtrado se concentró y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 80:20:4 a 0:20:4), para proporcionar el producto del título (11,5 g, 94 % de rendimiento), como un aceite color café claro. t_R: 0,998 minutos (UPLC 1); t_R: 0,98 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 322 / 324 [M-H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,63 (EtOAc); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 -1,31 (m, 7 H) 1,95 -2,05 (m, 1 H) 3,54 - 3,73 (m, 2 H) 4,11 - 4,31 (m, 2 H) 5,45 - 5,62 (m, 1 H) 7,35 (s, 4 H) 8,46 (s. a., 1 H).

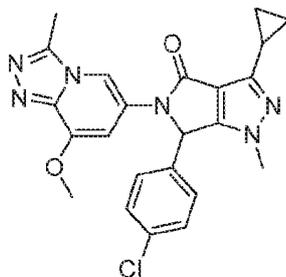
Etapa 4,2: 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-pirrolidina-2,4-diona



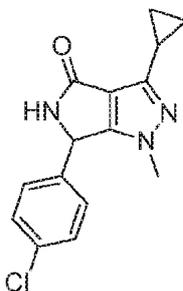
30 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,3, utilizando 2-(4-clorofenil)-2-(3-ciclopropil-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo (etapa 4,1). t_R: 0,93 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 278 / 280 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,38 (EtOAc/MeOH, 9:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 -1,34 (m, 5 H) 2,81 (s. a., 1 H) 5,06 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 9,34 (s. a., 1 H).

Etapa 4,3: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona

5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 4,2), y (2-metoxi-etil)-hidrazina. t_R : 0,87 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 332 / 334 $[M+H]^+$ (CL-EM 1), RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 2 H) 1,06 -1,21 (m, 2 H) 1,90 -1,99 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,42 (dt, $J = 9,7, 3,5$ Hz, 1 H) 3,52 (td, $J = 9,6, 2,6$ Hz, 1 H) 3,61 (ddd, $J = 14,1, 9,5, 3,8$ Hz, 1 H) 3,86 (dt, $J = 14,1, 3,2$ Hz, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,68 (s, 1 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H).

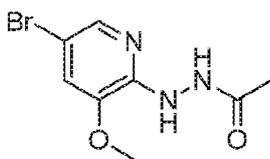
Ejemplo 5: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona

10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1), y 6-bromo-8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (etapa 5,3). t_R : 0,86 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 449 / 451 $[M+H]^+$ (CL-EM 1); $R_f = 0,31$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1); RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,94 -1,17 (m, 4 H) 1,93 -2,08 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,48 (m, 3 H) 3,92 (m, 3 H) 6,66 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,42 (s, 4 H) 8,12 (s, 1 H).

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

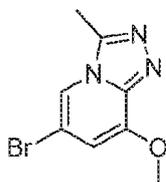
20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 4,2), y metil-hidrazina. t_R : 0,85 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 288 / 290 $[M+H]^+$ (CL-EM 1); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 2 H) 1,11 (ddd, $J = 17,0, 5,1, 2,3$ Hz, 3 H) 1,90 -2,00 (m, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 5,37 (s, 1 H) 5,65 (s, 1 H) 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H).

Etapa 5,2: N'-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-acetohidrazida



5 A una suspensión de 5-bromo-2-hidrazinil-3-metoxipiridina (505 mg, 2,3 mmol) en dioxano (5 mililitros), se le añadió Ac₂O (0,28 mililitros, 3,0 mmol) de 0 °C a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una pequeña cantidad de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto del título (505 mg, 84 % de rendimiento), como un sólido amarillo. *t_R*: 0,56 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 260 / 263 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,34 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 9,65 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).

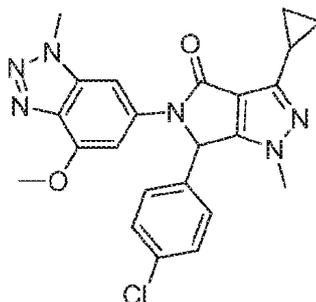
10 Etapas 5,3: 6-bromo-8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina



15 A una suspensión de N'-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-aceto-hidrazida (550 mg, 1,672 mmol), y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0,22 mililitros, 1,254 mmol) en acetonitrilo (ACN) (5 mililitros) se le añadió lentamente, bajo argón (Ar), POCl₃ (0,30 mililitros, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 5 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió lentamente a H₂O a 40 °C y, después de la neutralización cuidadosa con NaHCO₃ a un pH de 6,5, se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una pequeña cantidad de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto del título (340 mg, 82 % de rendimiento), como un sólido amarillo después de la trituración con Et₂O. *t_R*: 0,57 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 242 / 244 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,39 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 6,85 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H).

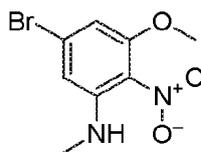
20

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



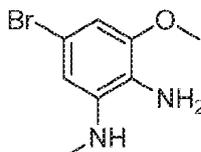
25 A una suspensión de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1) (120 mg, 0,417 mmol), 6-bromo-4-metoxi-1-metil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol (etapa 6,3) (151 mg, 0,626 mmol), y Cs₂CO₃ (272 mg, 0,834 mmol) en dioxano, se le añadieron, bajo argón (Ar), Xantphos (48,3 mg, 0,083 mmol), y Pd₂(dba)₃ (38,2 mg, 0,042 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (Sílice (250 x 30 milímetros, 5 μm), gradiente: del 19 al 24 % de B en 6 minutos, A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min), para proporcionar el producto del título (121 mg, 64 % de rendimiento) después de la trituración en Et₂O como un sólido blanco. *t_R*: 1,03 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 449 / 451 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 -1,18 (m, 4 H) 1,99 -2,06 (m, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,15 - 4,19 (m, 3 H) 6,80 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 1,4 Hz, 1 H).

35 Etapas 6,1: 5-bromo-3-metoxi-N-metil-2-nitroanilina



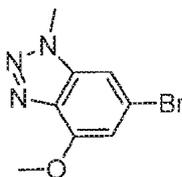
- 5 A una solución de 5-bromo-1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzoceno (5,5 g, 22,00 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (44 mililitros), se le añadió una solución 2M de metil-amina en tetrahidrofurano (THF) (44,0 mililitros, 88 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El precipitado formado de la mezcla de reacción fría se filtró, y el filtrado se concentró, para proporcionar el producto del título (5,6 g, 98 % de rendimiento), como un sólido color naranja.

Etapa 6,2: 5-bromo-3-metoxi-N1-metil-bencen-1,2-diamina



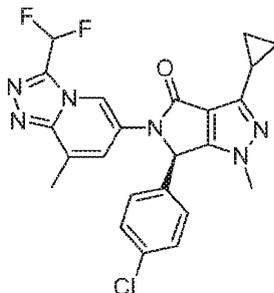
- 10 Una solución de 5-bromo-3-metoxi-N-metil-2-nitro-anilina (8,84 g, 33,9 mmol) en THF/MeOH, 1:1 (400 mililitros) se hidrogenó sobre Níquel de Raney (1,0 gramo) durante 21 horas a temperatura ambiente y 1,000 mbar de H₂. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró, para proporcionar el producto del título (7,92 g, 99 % de rendimiento) como un aceite color café. tr: 0,90 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 231 / 233 [M+H]⁺ (CL-EM 1).

Etapa 6,3: 6-bromo-4-metoxi-1-metil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol



- 15 A una solución de 5-bromo-3-metoxi-N1-metil-bencen-1,2-diamina (7,8 g, 33,8 mmol) en HCl 8N (42,2 mililitros, 338 mmol), se le añadió por goteo una solución de NaNO₂ (2,56 g, 37,1 mmol) en H₂O (25 mililitros) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc, 97:3 a 60:40), para proporcionar el producto del título (4,0 g, 49 % de rendimiento), como un sólido color amarillo oscuro. tr: 0,35 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 243 / 245 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,04 (s, 3 H) 4,25 (s, 3 H) 6,99 (d, J = 1,1 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1 H).
- 20

- 25 Ejemplo 7: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona



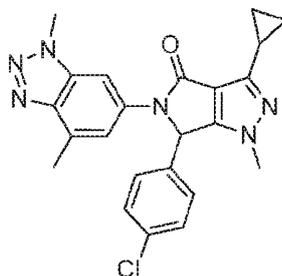
- 30 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/isopropanol, 60:40 (isocrática), flujo: 50 ml/min) de la mezcla racémica de la 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-

pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 3).

5 (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 2,23 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2$ / isopropanol (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

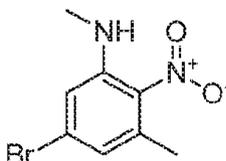
(R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 3,19 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2$ / isopropanol (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

10 Ejemplo 8: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona



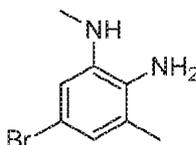
15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1), y 6-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol (etapa 8,1). t_R : 1,07 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 433 / 435 $[M+H]^+$ (CL-EM 1); R_f = 0,50 (EtOAc/MeOH, 9:1); RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,97 -1,12 (m, 4 H) 2,01 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 4,20 (s, 3 H) 6,73 (s, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 4 H) 7,74 (s, 1 H).

Etapa 8,1: 5-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina



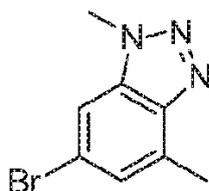
20 Una solución de 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenzoceno (500 mg, 2,14 mmol), y metil-amina 2M en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros, 10,0 mmol) se calentó en el reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título (520 mg, 99 % de rendimiento), como un sólido amarillo. t_R : 1,19 minutos (CL-EM 2); ESI-MS: sin ionización (CL-EM 2).

Etapa 8,2: 5-bromo-N,3-dimetil-bencen-1,2-diamina



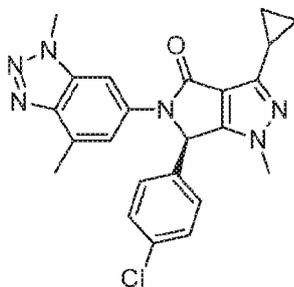
25 A una solución de 5-bromo-N,3-dimetil-2-nitro-anilina (etapa 8,1) (2,7 g, 11,02 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y metanol (MeOH) (100 mililitros), se le añadió Níquel de Raney (189 mg, 2,203 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título (2,5 g, 96 % de rendimiento), como un sólido grisáceo. t_R : 0,94 minutos (CL-EM 2); ESI-MS: 215 / 217 $[M+H]^+$ (CL-EM 2).

Etapa 8,3: 6-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol



5 A una solución de 5-bromo-N¹,3-dimetil-benzen-1,2-diamina (etapa 8,2) (2,5 g, 11,62 mmol) en HCl concentrado (15 mililitros, 494 mmol) se le añadió lentamente una solución de NaNO₂ (0,962 g, 13,95 mmol) en agua (25 mililitros) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, entonces se basificó con NaOH acuoso. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar el producto del título (2,5 g, 86 % de rendimiento), como un sólido color beige. t_R: 0,93 minutos (CL-EM 2); ESI-MS: 226 / 228 [M+H]⁺ (CL-EM 2).

Ejemplo 9: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrololo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona

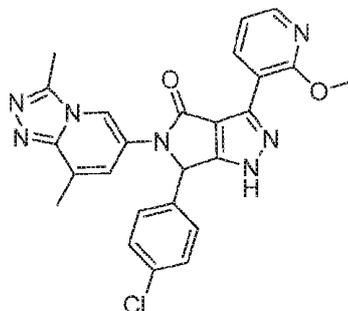


10 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/isopropanol, 50:50 (isocrática), flujo: 40 ml/min) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrololo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 8).

15 (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrololo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, t_R: 3,01 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/isopropanol (DEA al 0,05 %) 50:50 (isocrática), flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm).

20 (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrololo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, t_R: 5,65 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/isopropanol (DEA al 0,05 %) 50:50 (isocrática), flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm).

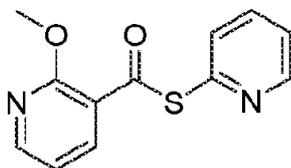
25 Ejemplo 10: 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrololo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona



30 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxi-nicotinoil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 10,4), e hidrazina. t_R: 0,96 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 486 / 488 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,50 (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 4,07 (m, 3 H) 6,68 (s, 1 H) 7,26 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H) 7,32 -

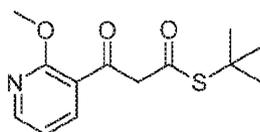
7,47 (m, 5 H) 8,29 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H) 8,51 (s, 1 H) 9,03 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1 H).

Etapa 10,1: 2-metoxipiridin-3-carbotioato de S-piridin-2-ilo



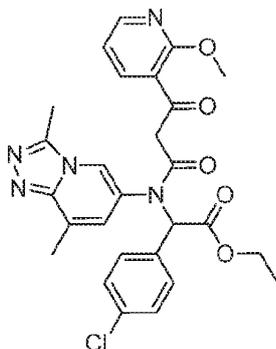
- 5 A una solución de ácido 2-metoxi-nicotínico (0,766 g, 5 mmol), y 1,2-di-(piridin-2-il)-disulfano (1,124 gramos en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) se le añadió, bajo argón, PPh₃ (1,337 g, 5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto del título se obtuvo después de la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc, 80:20 a 50:50) (0,902 g, 72 % de rendimiento), como un sólido blanco. t_R : 0,795 minutos (UPLC 1); t_R : 0,87 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 247 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,36 (hexano/EtOAc, 1:1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,61 (ddd, J = 4,9, 1,9, 0,9 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,76 - 7,62 (m, 2 H), 7,26 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,3 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H).
- 10

Etapa 10,2: 3-(2-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-propanotioato de S-tercbutilo



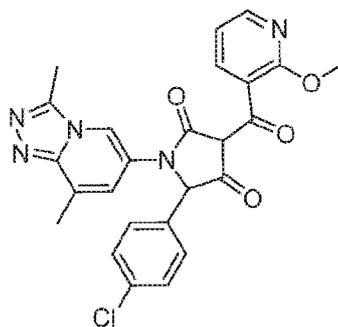
- 15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,5, utilizando 2-metoxipiridin-3-carbotioato de S-piridin-2-ilo (etapa 10,1), y etanotioato de S-tercbutilo. t_R : 1,14 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 268 [M-H]⁺ (CL-EM 1).

Etapa 10,3: 2-(4-clorofenil)-2-(N-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo



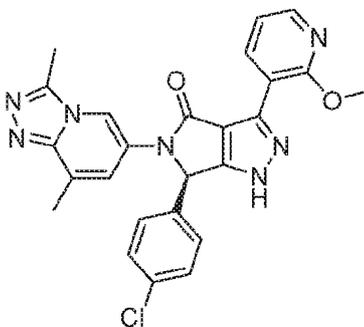
- 20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,2, utilizando 2-(4-clorofenil)-2-((3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo (etapa 1,1), y 3-(2-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-propanotioato de S-tercbutilo (etapa 10,2). t_R : 1,00 minutos y 1,21 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 534 / 536 [M-H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,45 (EtOAc/MeOH, 9:1).

Etapa 10,4: 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]piridin-6-il)-3-(2-metoxi-nicotinoil)-pirrolidina-2,4-diona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,3, utilizando 2-(4-clorofenil)-2-(N-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-propanamido)-acetato de etilo (etapa 10,3). t_R : 0,65 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 490 / 492 $[M+H]^+$ (CL-EM 1).

5 Ejemplo 11: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona

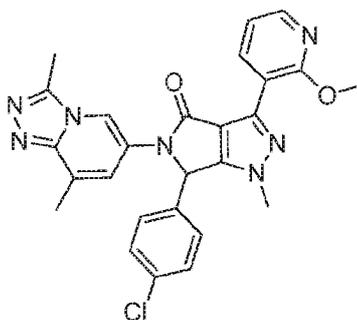


10 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralcel OD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2/EtOH$, 60:40 (isocrática), flujo: 50 ml/min) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 10).

15 (S)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 2,88 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralcel OD-3, 4,6 x 150 milímetros; fase móvil: $scCO_2/EtOH$ (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

(R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 3,54 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralcel OD-3, 4,6 x 150 milímetros; fase móvil: $scCO_2/EtOH$ (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

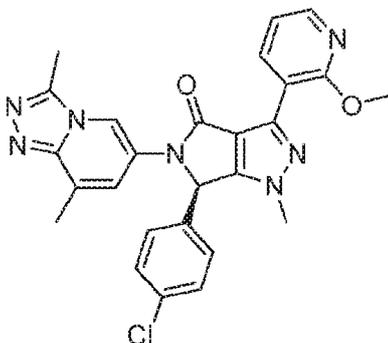
20 Ejemplo 12: 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona



El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-1-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxi-nicotinoil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 10,4), y metil-

hidrazina. t_R : 0,92 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 500 / 502 $[M+H]^+$ (CL-EM 1); R_f = 0,37 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1); RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,94 (m, 3 H) 6,73 (s, 1 H) 7,14 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 7,51 - 7,36 (m, 4 H) 8,26 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H).

5 Ejemplo 13: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

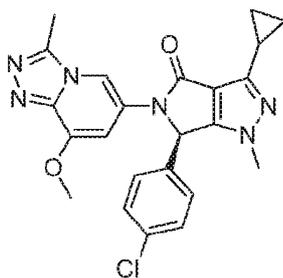


10 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2$ /isopropanol, 50:50 (isocrática), flujo: 40 ml/min) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 12).

15 (S)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 2,90 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2$ /isopropanol (DEA al 0,05 %) 50:50 (isocrática), flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm).

20 (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 5,51 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2$ /isopropanol (DEA al 0,05 %) 50:50 (isocrática), flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 14: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

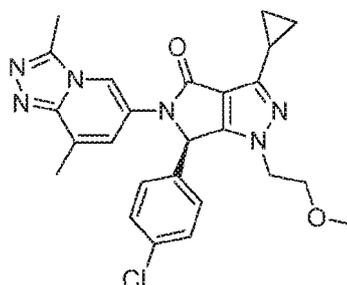


25 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2/MeOH$, 60:40 (isocrática), flujo: 50 ml/min) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 5).

30 (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 2,37 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2/MeOH$ (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

(R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 3,71 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $scCO_2/MeOH$ (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

Ejemplo 15: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

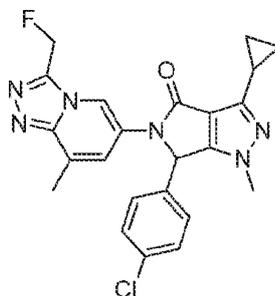


5 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/MeOH, 60:40 (isocrática), flujo: 50 ml/min) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 4).

10 (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R: 2,18 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/MeOH (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

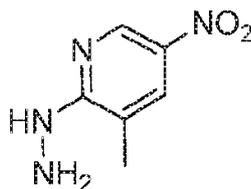
(R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R: 3,74 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/MeOH (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

15 Ejemplo 16: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

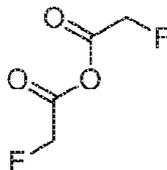


20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1) y 6-bromo-3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (etapa 16,5). t_R: 0,98 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 451 / 453 [M+H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,42 (EtOAc/MeOH, 9:1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,42 (s, 4 H), 6,66 (s, 1 H), 6,03 - 5,85 (m, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,05 - 2,00 (m, 1 H), 1,15 - 1,09 (m, 1 H), 1,09 - 0,96 (m, 3 H).

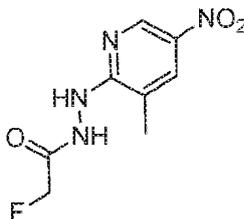
Etapas 16.1: 2-hidrazinil-3-metil-5-nitropiridina



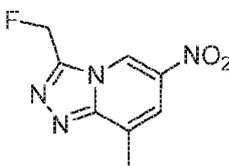
25 Se añadió hidrato de hidrazina (12,7 mililitros, 0,26 moles), a una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (15 g, 87 mmol) en EtOH (150 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. Se enfrió en un baño de hielo, lo cual condujo a un producto cristalino, el cual se filtró y se lavó con H₂O y Et₂O para proporcionar el compuesto del título (14,6 g, 95), como un sólido amarillo. t_R: 0,42 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 169 [M+H]⁺ (CL-EM 1)

Etapa 16.2: Anhídrido de ácido 2-fluoro-acético

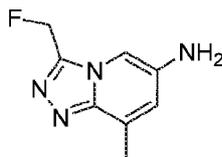
5 Se añadió *N,N*-d ciclohexil-carbodiimida (14,5 g, 70,5 mmol), a una solución de ácido 2-fluoro-acético (5 g, 64 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (64 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25 °C. El precipitado se filtró, y el filtrado se utilizó directamente para la etapa 16,3,

Etapa 16.3: 2-fluoro-*N'*-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetohidrazida

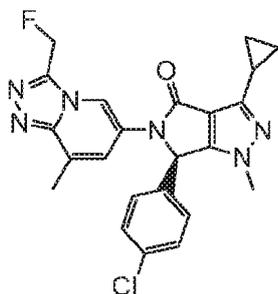
10 Se añadió 2-hidrazinil-3-metil-5-nitropiridina (5 g, 29,7 mmol), a una solución de anhídrido 2-fluoro-acético en tetrahidrofurano (THF) (65,4 mililitros, aproximadamente 32 mmol, etapa 16,2). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y entonces se concentró parcialmente. La dilución del residuo con H₂O (250 mililitros) condujo a la precipitación del producto, el cual se filtró y se lavó con H₂O y una pequeña cantidad de Et₂O. *t_R*: 0,49 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 229 [M+H]⁺ (CL-EM 1); contiene aproximadamente el 40 % de 1,3-diciclohexil-urea.

Etapa 16.4: 3-(fluorometil)-8-metil-6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina

15 A una solución de 2-fluoro-*N'*-(3-metil-5-nitro-piridin-2-il)-acetohidrazida (9,1 g, 23,9 mmol, etapa 16,3) en acetonitrilo (ACN) (150 mililitros), se le añadió di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (3,13 mililitros, 18 mmol), seguida por la adición por goteo de POCl₃ (3,35 mililitros, 35,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 16 horas a 70 °C, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró; entonces se vertió en una pequeña cantidad de agua tibia, y se agitó durante 30 minutos. Después de la neutralización con NaHCO₃ a un pH de 4, el producto se extrajo con EtOAc/MeOH, 9:1, Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice [hexano/(EtOAc/MeOH, 9:1) de 90:10 a 0:100] dio el producto del título (4,32 g, 77 %), como un sólido amarillo. *t_R*: 0,59 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 211 [M+H]⁺ (CL-EM 1).

Etapa 16.5: 3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina

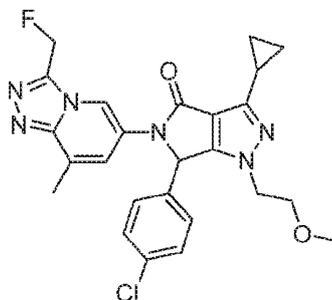
25 Una mezcla de 3-(fluorometil)-8-metil-6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (4,3 g, 20,46 mmol), y Pd/C al 10 % (1,3 g) en metanol (MeOH) (50 mililitros) se hidrogenó a 55 °C durante 6 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice [hexano/(EtOAc/MeOH, 9:1) 50:50 a 0:100] dio el compuesto del título (1,15 g, 31 %), como un aceite café. *t_R*: 0,40 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 181 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,48 (s, 1H), 6,89 (s, 1 H), 5,86 (d, J = 49 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ejemplo 17: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

5 Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>97 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: Thar SFC200; columna: Chiralpak AD-H, 50 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/MeOH, 60:40 (isocrática), flujo: 150 gramos/minuto) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 16).

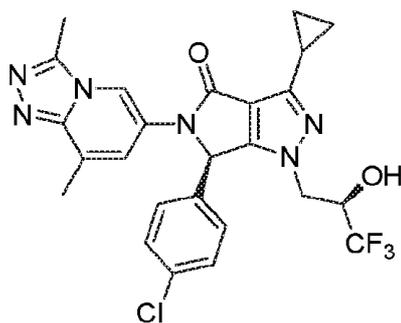
10 (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R: 1,70 minutos (sistema: Thar/Waters SFC Investigator MS; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/EtOH 65:35 (isocrática), flujo: 4 ml/min; detección UV: 254 nm).

15 (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona, t_R: 3,52 minutos (sistema: Thar/Waters SFC Investigator MS; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: scCO₂/EtOH 65:35 (isocrática), flujo: 4 ml/min; detección UV: 254 nm).

Ejemplo 18: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (etapa 4,3), y 3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina (etapa 16,5). t_R: 0,99 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 495 / 497 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 -1,21 (m, 4 H) 1,94 -2,10 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,45 (t, J = 5,3 Hz, 2 H) 3,64 - 3,79 (m, 1 H) 3,87 - 4,03 (m, 1 H) 5,92 (dq, J = 49,3, 12,0 Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 4 H) 7,52 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

Ejemplo 19: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona

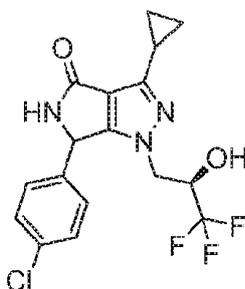


5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-4(1H)-ona (etapa 19,1), y 6-bromo-3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina para proporcionar, después de la separación mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (propil-piridil-urea (250 x 30 milímetros, 5 μm), del 20 al 25 % de B en 6 minutos, A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min), los diaestereoisómeros (2R,6R) y (2R,6S).

10 (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-4(1H)-ona (pico 1). *t_R*: 1,00 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 531 / 533 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 -1,11 (m, 3 H) 1,15 -1,22 (m, 1 H) 2,05 (s, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 4,15 - 4,31 (m, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 6,5 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,42 (s, 4 H) 8,42 (s, 1 H).

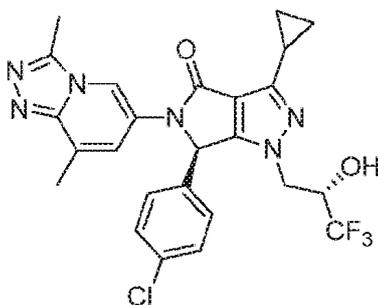
15 (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-4(1H)-ona (pico 2). *t_R*: 0,94 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 495 / 497 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 -1,19 (m, 4 H) 1,97 -2,09 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 1 H) 4,32 - 4,45 (m, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,68 (d, J = 6,9 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,39 (s, 4 H) 8,38 (s, 1 H).

Etapa 19,1: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-4(1H)-ona



20 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 4,2), y (R)-1,1,1-trifluoro-3-hidrazinil-propan-2-ol. *t_R*: 0,92 minutos y 0,98 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 386 / 388 [M+H]⁺ (CL-EM 1).

Ejemplo 20: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c]pirazol-4(1H)-ona

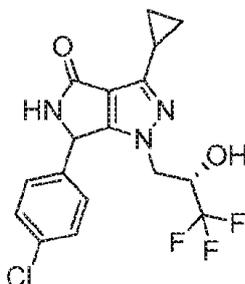


El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (etapa 20,1), y 6-bromo-3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina para proporcionar, después de la separación mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (propil-piridil-urea (250 x 30 milímetros, 5 µm), del 20 al 25 % de B en 6 minutos, A: scCO₂, B: MeOH; flujo: 100 ml/min) los diaestereoisómeros (2R,6R) y (2R,6S).

(R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (pico 1). *t_R*: 1,00 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 531 / 533 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 -1,21 (m, 4 H) 1,95 -2,06 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 3,68 (dd, J = 14,1, 9,8 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 13,8 Hz, 1 H) 4,53 (s. a., 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,62 (s. a., 1 H) 8,36 (s, 1 H).

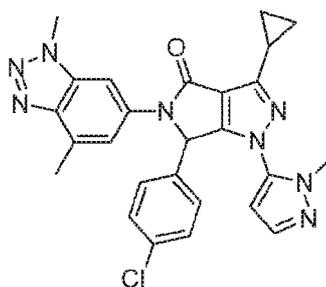
(S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (pico 2). *t_R*: 0,94 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 495 / 497 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 -1,19 (m, 3 H) 1,23 -1,31 (m, 1 H) 2,08 (s, 1 H) 2,57 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 4,03 (d, J = 5,0 Hz, 2 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 5,16 - 5,26 (m, 1 H) 5,99 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 8,04 (s, 1 H).

Etapa 20,1: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona



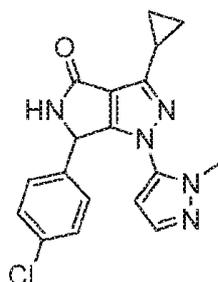
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 4,2), y (S)-1,1,1-trifluoro-3-hidrazinil-propan-2-ol. *t_R*: 0,92 minutos y 0,97 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 386 / 388 [M+H]⁺ (CL-EM 1).

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



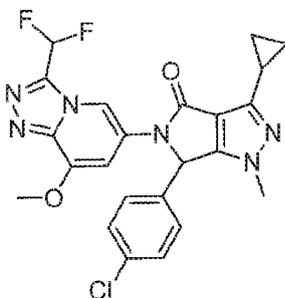
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona (etapa 21,1), y 6-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol (etapa 8,3). *t_R*: 1,10 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 499 / 501 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 - 1,05 (m, 4 H) 2,21 - 2,09 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 4,21 (s, 3 H) 6,14 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,33 - 7,16 (m, 4 H) 7,41 (s, 1 H) 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H).

Etapa 21,1: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona



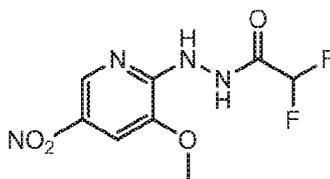
- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 4,2), y 5-hidrazinil-1-metil-1H-pirazol. t_R : 0,89 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 354 / 356 $[M+H]^+$ (CL-EM 1), RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 -1,30 (m, 4 H) 1,95 -2,22 (m, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 5,70 (s, 1 H) 6,21 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H).

Ejemplo 22: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-1-(3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 22,8), y metil-hidrazina. t_R : 1,03 minutos (CL-EM 1); R_f = 0,38 (EtOAc/MeOH, 9:1); ESI-MS: 485 / 487 $[M+H]^+$ (CL-EM 1), RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 - 0,95 (m, 4 H) 2,07 - 1,99 (m, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 6,76 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,50 - 7,39 (m, 4 H) 7,69 (t, J = 51,4 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H).

- 15 Etapa 22,1: 2,2-difluoro-N'-(3-metoxi-5-nitro-piridin-2-il)-acetohidrazida



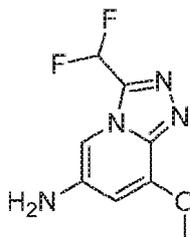
- 20 A una suspensión de 2-hidrazinil-3-metoxi-5-nitropiridina (2,5 g, 13,3 mmol en dioxano (25 mililitros), se le añadió por goteo anhídrido 2,2-difluoroacético (1,75 mililitros, 14,0 mmol), a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción durante 0,5 horas a temperatura ambiente, la suspensión se añadió a agua helada (100 mililitros). El producto precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó a 50 °C bajo presión reducida durante 20 horas, para proporcionar el producto del título (3,45 g, 97 %), como un sólido amarillo. t_R : 0,56 minutos (CL-EM 1); R_f = 0,34 (CH_2Cl_2 /MeOH, 10:1); ESI-MS: 263 $[M+H]^+$ (CL-EM 1), RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 6,45 (t, J = 52,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 11,02 (s, 1 H).

Etapa 22,2: 3-(difluorometil)-8-metoxi-6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina



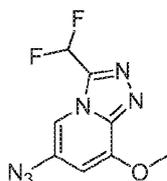
5 A una suspensión de 2,2-difluoro-N'-(3-metoxi-5-nitro-piridin-2-il)-acetohidrazida (3,45 g, 13,16 mmol), y di-isopropil-
 etil-amina (DIPEA) (1,72 mililitros, 9,9 mmol) en acetonitrilo (ACN) (20 mililitros) se le añadió lentamente, bajo argón
 (Ar), POCl₃ (1,85 mililitros, 19,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 15 horas a 90 °C. La mezcla de
 10 reacción se añadió lentamente a H₂O a 40 °C y, después de la neutralización cuidadosa con NaHCO₃ a un pH de
 6,5, se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con una pequeña cantidad de salmuera, se secaron
 sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice
 [hexano/(CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) 75:25 a 0:100] dio el producto del título (2,29 g, 69 %), como un sólido amarillo. tr: 0,64
 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 245 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,16 (s, 3 H) 7,50 (s, 1 H)
 10 7,89 (t, J = 51,5 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H).

Etapas 22.3: 3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina



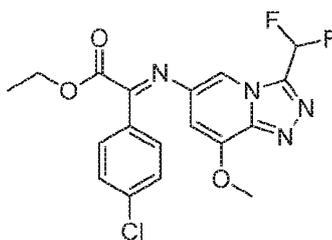
15 Una solución de 3-(difluorometil)-8-metoxi-6-nitro-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (2,2 g, 8,3 mmol) en metanol
 (MeOH) (75 mililitros) se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (0,86 g) durante 4 horas a 50 °C y 1,000 mbar de H₂. La
 mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró. El producto sólido bruto se trituró en
 CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, el sólido se filtró, se lavó con CH₂Cl₂, y se secó para dar el producto del título (1,44 g, 75 % de
 rendimiento), como un sólido color beige. tr: 0,44 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 215 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400
 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 5,43 (s, 2 H) 6,56 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,61 (t, J = 51,5 Hz, 1 H).

Etapas 22.4: 6-azido-3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina



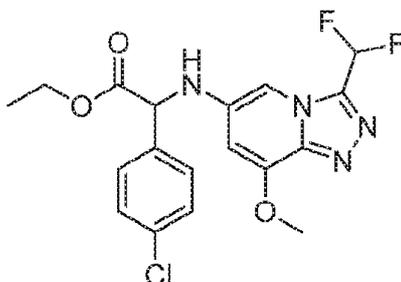
20 A una suspensión de 3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-amina (1,42 g, 6,63 mmol) en
 acetonitrilo (ACN) (10 mililitros), se le añadió trimetil-silil-azida a 0 °C (2,65 mililitros, 19,9 mmol). Después de 10
 minutos de agitación de 0 °C a 5 °C, se añadió una solución de nitrito de tercbutilo (4,73 mililitros, 39,8 mmol) en
 25 acetonitrilo (ACN) (20 mililitros) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas
 a temperatura ambiente, se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
 sílice [hexano/(CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) 50:50 a 0:100], para proporcionar el producto del título (2,29 g, 69 %), como un
 sólido amarillo. tr: 0,70 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 241 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
 4,07 (s, 3 H) 6,83 (s, 1 H) 7,73 (t, J = 51,6 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H).

Etapas 22.5: 2-(4-clorofenil)-2-((3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-imino)-acetato de (E)-etilo



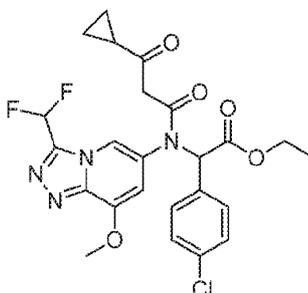
A una solución de 6-azido-3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (500 mg, 2,082 mmol), y 2-(4-clorofenil)-2-oxo-acetato de etilo (465 mg, 2,186 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (12 mililitros), se le añadió en porciones trifeníl-fosfina (655 mg, 2,498 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, durante 24 horas a 70 °C, y durante 12 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar, después de la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc, 75:25 a 0:100) el producto del título (518 mg, 58 %), como un sólido amarillo. R_f = 0,55 (EtOAc); t_R: 1,13 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 409 / 411 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,73 (t, J = 51,0 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2 H).

Etapa 22,6: 2-(4-clorofenil)-2-((3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo



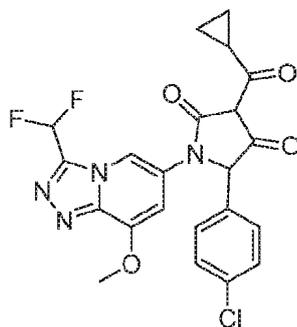
A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-((3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-imino)-acetato de (E)-etilo (510 mg, 1,25 mmol) en tolueno (8 mililitros), isopropanol (4,6 mililitros), y H₂O (0,1 mililitros), se le añadió, bajo argón, [Ru(CO)₂(Ph₄C₄CO)]₂ (28 mg, 0,025 mmol, *Can. J. Chem.*, 2005, 83, 909), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 45 minutos en el reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc, 75:25 a 0:100) para dar el producto del título (461 mg, 88 %), como un sólido amarillo claro. R_f = 0,35 (EtOAc); t_R: 1,07 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 411 / 413 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 3,99 - 4,26 (m, 2 H), 5,34 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,57 (t, J = 52,4 Hz, 1 H).

Etapa 22,7: 2-(4-clorofenil)-2-((3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo



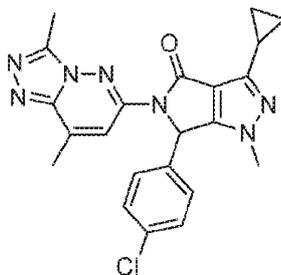
El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,2, utilizando 2-(4-clorofenil)-2-((3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-amino)-acetato de etilo (etapa 21,6), y 3-ciclopropil-3-oxo-propanoato de S-tercbutilo (etapa 1,5). t_R: 1,04 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 521 / 523 [M-H]⁺ (CL-EM 1); R_f = 0,34 (EtOAc).

Etapa 22,8: 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-1-(3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-pirrolidina-2,4-diona

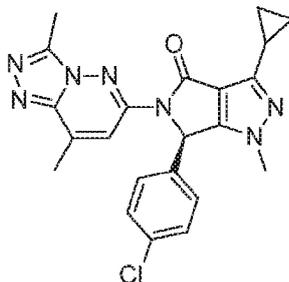


- 5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en la etapa 1,3, utilizando 5-(4-clorofenil)-3-(ciclopropancarbonil)-1-(3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-pirrolidina-2,4-diona (etapa 21,7). $R_f = 0,13$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1); t_R : 0,88 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 475 / 477 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (CL-EM 1); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 4 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,87 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,65 (t, $J = 51,0$ Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

Ejemplo 23: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona

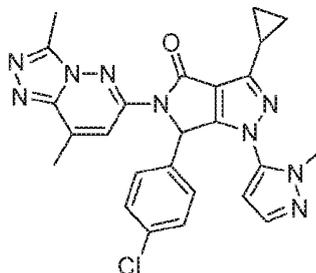


- 10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 6, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1), y 6-cloro-3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazina (CAS Reg. 23069-72-9). $R_f = 0,24$ (EtOAc/MeOH , 9:1); t_R : 1,06 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 434 / 436 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (CL-EM 1); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,98 - 1,16 (m, 4 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 6,71 (s, 1 H), 7,40 - 7,54 (m, 4 H), 8,16 (s, 1 H).
- 15 Ejemplo 24: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona



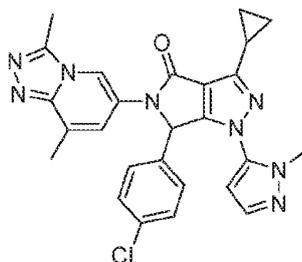
- Se obtuvo el compuesto del título enantioméricamente puro (>99 % de exceso enantiomérico (ee)) después de la cromatografía de preparación quiral (sistema: SFC de preparación de Mg II; columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 milímetros; fase móvil: $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, 60:40 (isocrática), flujo: 50 ml/min) de la mezcla racémica de 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (Ejemplo 22).
- (S)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 2,75 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm; fase móvil: $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).
- 25 (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona, t_R : 5,06 minutos (sistema: Thar Analytical SFC; columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 milímetros; fase móvil: $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$ (DEA al 0,05 %) 60:40 (isocrática), flujo: 2,4 ml/min; detección UV: 220 nm).

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



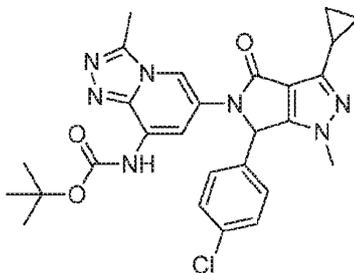
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 6, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (etapa 21,1), y 6-cloro-3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazina (CAS Reg. 23069-72-9). t_R : 1,07 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 500 / 502 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 - 1,32 (m, 4 H), 2,17 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 6,13 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 7,32 (s, 4 H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 26: 6-(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)-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona



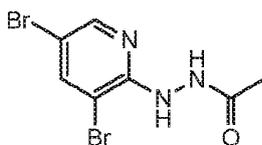
15 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (etapa 21,1), y 6-bromo-3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina. t_R : 0,93 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 499 / 501 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 -1,30 (m, 4 H) 2,14 (d, J = 4,7 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 6,10 (s, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,34 (s. a., 1 H) 7,47 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H).

20 Ejemplo 27: (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de tercbutilo



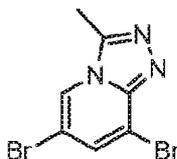
25 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 6, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrolo-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1), y (6-bromo-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de tercbutilo (etapa 27,3). t_R : 1,15 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 534 / 536 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 -1,05 (m, 4 H) 1,49 (s, 9 H) 2,02 (m, 1 H) 2,62 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 6,58 (s, 1 H) 7,40 (m, 4 H) 7,78 (s, 1 H) 8,21(s, 1 H) 9,18 (s, 1 H).

Etapa 27,1: N'-(3,5-dibromo-piridin-2-il)-acetohidrazida



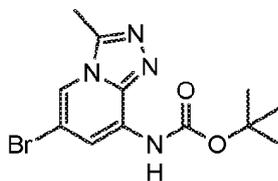
5 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 5 (etapa 5,2), utilizando 3,5-dibromo-2-hidrazinil-piridina (CAS reg. 1289024-95-8), y anhídrido de ácido acético. t_R : 0,65 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 308 / 310 / 312 $[M+H]^+$ (CL-EM 1), RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,89 (s, 3 H), 8,12 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

Etapa 27,2: 6,8-dibromo-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina



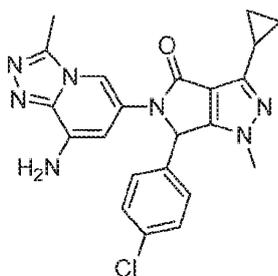
10 A una suspensión de N'-(3,5-dibromo-piridin-2-il)-aceto-hidrazida (1,5 g, 4,86 mmol) en dioxano (15 mililitros), se le añadió ácido acético (6,95 mililitros, 121 mmol), y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [hexano/(CH₂Cl₂/ MeOH, 9:1) 50:50 a 0:100], para proporcionar el producto del título (1,26 g, 88 %), como un sólido incoloro. t_R : 0,63 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 290 (292 / 294 $[M+H]^+$ (CL-EM 1); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 (s, 3 H), 7,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H).

Etapa 27,3: (6-bromo-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de tercbutilo



15 A una suspensión de 6,8-dibromo-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridina (1,0 gramo, 3,40 mmol, etapa 27,2), carbamato de tercbutilo (0,598 g, 5,10 mmol), y Cs₂CO₃ (2,217 g, 6,81 mmol) en dioxano (15 mililitros) se le añadieron, bajo argón (Ar), Xantphos (0,295 g, 0,510 mmol), y Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0,176 g, 0,170 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante 8 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y el producto se extrajo con EtOAc/THF, 5:1. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [hexano/(CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) 80:20 a 0:100], para proporcionar el producto del título (0,6 g, 53 %), como un sólido incoloro. t_R : 0,97 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 327 / 329 $[Msd+H]^+$ (CL-EM 1); RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 (s, 9 H), 2,67 (s, 3 H), 7,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 9,46 (s, 1 H).

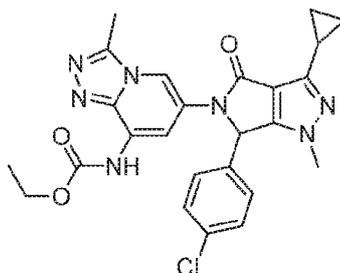
25 Ejemplo 28: 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona



30 A una solución de (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrol-3,4-c-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de tercbutilo ((59 mg, 0,108 mmol, Ejemplo 27) en CH₂Cl₂ (2 mililitros), se le añadió ácido trifluoro-acético (TFA) (0,334 mililitros, 4,33 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se

5 extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [hexano/(CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) 80:20 a 0:100], para proporcionar el producto del título (24 mg, 49 %), como un sólido amarillo claro. *t_R*: 0,87 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 434 / 436 [M+H]⁺ (CL-EM 1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 -1,15 (m, 4 H) 2,00 (m, 1 H) 2,56 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 6,06 (s, 1 H) 6,34 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 4 H) 7,75 (s, 1 H).

Ejemplo 29: (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrol-3,4-c)-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de etilo



10 El compuesto del título se preparó en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 6, utilizando 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c)-pirazol-4(1H)-ona (etapa 5,1), (6-bromo-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de etilo (etapa 29,1), y K₃PO₄ como base. *t_R*: 0,97 minutos (CL-EM 1); ESI-MS: 506 / 508 [M+H]⁺ (CL-EM 1), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 - 1,16 (m, 4 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 4 H), 7,82 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H).

15

ENSAYOS

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos.

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

20 Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pocillos. Cada placa de ensayo contenía diluciones en serie de 8 puntos para 40 compuestos de prueba, más 16 controles altos y 16 controles bajos. Las etapas de manejo de líquidos y de incubación se hicieron en un Innovadyne Nanodrop Express equipado con un brazo robótico (Thermo CatX, Perkin Elmer/Caliper Twister II), y una incubadora (Liconic STX40, Thermo Citomat 2C450). Las placas de ensayo se prepararon mediante la adición de 50 nl por pocillo de la solución del compuesto en DMSO al 90 % con el nanodosificador HummingBird (Zinsser Analytic). El ensayo se inició mediante la adición por etapas de 4,5 µl por pocillo de la proteína del bromodominio (HEPES 50 mM, pH de 7,5, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,1 %, NaCl 50 mM, His-Brd2(60-472) 45 nM o His-Brd3(20-477) 45 nM o His-Brd4(44-477) 45 nM, todas las proteínas se produjeron en la empresa), y 4,5 µl por pocillo de la solución de péptido (HEPES 50 mM, pH de 7,5, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,1 %, NaCl 50 mM, acetil-histona H4 60 nM (AcK 5, 8, 12, 16) (Biosyntan GmbH)).

25 Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4,5 µl por pocillo de mezcla de detección (HEPES 50 mM, pH de 7,5, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,1 %, NaCl 50 mM, anticuerpo anti-His6 marcado con Eu 3 nM, estreptavidina-aloficocianina 21 nM). Después de 35 minutos de incubación a 30 °C, las placas se midieron en un lector de múltiples etiquetas Perkin Elmer EnVision. Las concentraciones causantes del 50 % de inhibición (valores CI₅₀) se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición en diferentes concentraciones de los compuestos mediante el análisis de regresión no lineal.

35

Ensayo de enlace *in vitro* AlphaScreen para CREBBP

Con el objeto de evaluar la selectividad del bromodominio, establecimos un ensayo de enlace utilizando el bromodominio codificado por el gen de CREBBP. Los compuestos se probaron en el ensayo de CREBBP con un protocolo similar; sin embargo utilizando AlphaScreen (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, Perkin Elmer) como la lectura de detección en lugar de TR-FRET. El ensayo se inició mediante la adición por etapas de 4,5 µl por pocillo de la proteína del bromodominio (HEPES 50 mM, pH de 7,5, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,02 %, NaCl 150 mM, His-CREBBP(1081-1197) 324 nM (producción por encargo en Viva Biotech Ltd.)), y 4,5 µl por pocillo de la solución de péptido (HEPES 50 mM, pH de 7,5, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,02 %, NaCl 150 mM, acetil-histona H4 120 nM (AcK 5, 8, 12) (Biosyntan GmbH)). Las reacciones se incubaron a 30 °C durante 35 minutos. Posteriormente se añadieron 4,5 µl por pocillo de mezcla de detección (HEPES 50 mM, pH de 7,5, Tween 20 al 0,005 %, BSA al 0,02 %, NaCl 150 mM, 45 µg/ml de perlas aceptoras de quelato de Ni, 45 µg/ml de perlas

40

45

donadoras de estreptavidina) (Perkin Elmer)). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se midieron en un lector de múltiples etiquetas Perkin Elmer EnVision. Los valores CI_{50} se determinaron a partir de los valores de porcentaje de inhibición en diferentes concentraciones de los compuestos mediante el análisis de regresión no lineal.

- 5 Para hacer una perfilación adicional de la selectividad del bromodominio, se llevaron a cabo ensayos de panel adicionales utilizando protocolos análogos con modificaciones menores específicas para el ensayo individual, utilizando cualquiera de TR-FRET o AlphaScreen para la detección.

Preparación de diluciones de compuestos

10 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO (10 mM), y se transfirieron a tubos de matriz de fondo plano o en forma de V de 1,4 ml llevando una matriz bidimensional única. Las soluciones de suministro se almacenaron a +2 °C si no se utilizaron inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, los frascos se descongelaron y se identificaron mediante un explorador en donde se generó una hoja de procesamiento que guio las siguientes etapas de procesamiento. Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 96 pocillos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 40 compuestos de prueba individuales en 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 15 4 compuestos de referencia, si se desea (los inhibidores de BET conocidos a partir de la técnica anterior, para este y otros ensayos del tipo que se da a conocer en el presente documento). El protocolo de dilución incluyó la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

20 **Placas de pre-dilución:** Se utilizaron placas de poli-propileno de 96 pocillos como placas de pre-dilución. Se preparó un total de 4 placas de pre-dilución incluyendo 10 compuestos de prueba cada una, en las posiciones de placa A1 a A10, un compuesto estándar en A11, y un control de DMSO en A12. Todas las etapas de dilución se hicieron en un robot HamiltonSTAR.

25 **Placas maestras:** 30 microlitros de las diluciones de los compuestos individuales incluyendo el compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" se transfirieron a una "placa maestra" de 384 pocillos incluyendo las siguientes concentraciones: 10,000, 3,003, 1,000, 300, 100, 30, 10 y 3 μ M, respectivamente, en el 90 % de DMSO.

30 **Placas de ensayo:** Después se prepararon "placas de ensayo" idénticas mediante la etapa por pipeta de 50 nl cada una, de diluciones de los compuestos de las "placas maestras" en "placas de ensayo" de 384 pocillos, por medio de un dosificador de 384 canales HummingBird. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se llevó a cabo en un volumen total de 13,55 μ l. Esto condujo a una concentración final del compuesto de 37, 11, 3,7, 1,1, 0,37, 0,11, 0,037 y 0,011 μ M y a una concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 0,37 % en el ensayo.

Ensayo de inhibición del crecimiento celular

35 Se emplearon las líneas celulares de leucemia humana MV-4-11, THP-1 y K-562 para caracterizar el efecto de los inhibidores de BET sobre la proliferación y viabilidad celular. Las células se obtuvieron en la American Type Culture Collection (ATCC), y se cultivaron a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % en los siguientes medios: MV-4-11: DMEM alto en glucosa (Animed n.º 1-26F01-I), FCS al 10 % (Animed n.º 2-01F26-I), L-glutamina 4 mM (Animed n.º 5-10K50), piruvato de sodio 1 mM (Animed n.º G03625P), 1x penicilina-estreptomicina (Animed n.º F12478P); K-562: MEM de Iscove (Animed n.º 1-28F16-I), FCS al 10 % (Animed n.º 2-01F26-I), L-glutamina 4 mM (Animed n.º 5-10K50), 1x penicilina-estreptomicina (Animed n.º F12478P); THP-1: RPMI-1640 (Animed n.º 1-41F01-I), FCS al 10 % (Animed n.º 2-01F26-I), L-glutamina 2 mM (Animed n.º 5-10K50), HEPES 10 mM (Animed n.º 5-31F100), piruvato de sodio 1 mM (Animed n.º G03625P), 1x penicilina-estreptomicina (Animed n.º F12478P). Las líneas de leucemia mieloblástica aguda (AML) MV-4-11 y THP-1 son muy sensibles a los inhibidores de BET y muestran la muerte celular masiva después de la inhibición de BET (Zuber y col., Nature, 478 (2011), 524-8). La supresión de la proliferación/ viabilidad celular mediada por el compuesto se evaluó mediante la cuantificación de los niveles celulares de ATP utilizando el reactivo CellTiter-Glo (CTG) (Promega). Dicho de una manera breve, las células se sembraron en 20 microlitros del medio fresco en placas de 384 pocillos, seguido por la adición de 5 microlitros del medio que contenía las diluciones de los compuestos a 5 veces su concentración final destinada. Los efectos de la respuesta a la dosis se evaluaron mediante diluciones en serie triples del compuesto de prueba, empezando en 10 μ M. En seguida de la incubación de las células durante 4 días a 37 °C y con CO₂ al 5 %, se cuantificó el efecto de los inhibidores sobre la viabilidad celular en seguida de la adición de 20 microlitros de CTG y la cuantificación de la luminiscencia (tiempo de integración: 100 ms) de acuerdo con el manual del vendedor, utilizando un lector de placas de múltiples modos Tecan M200 correspondientemente equipado (TECAN, Suiza). Para el análisis de los datos, se sustrajo de todos los puntos de datos el valor del fondo del ensayo determinado en los pocillos que contenían el medio, pero no células. Para hacer posible la diferenciación de los compuestos citotóxicos de los citostáticos, se evalúa el número de células viables en relación con aquél observado en el momento de la adición del compuesto utilizando una placa de células separada (día 0). El efecto de la concentración de un compuesto de prueba particular sobre la proliferación/viabilidad celular se expresa como el porcentaje de la lectura de luminiscencia del fondo y la corregida en el día 0 obtenida para las células tratadas con vehículo solamente (DMSO, concentración final del 0,1 %), el cual es establecido como el 100 %, mientras que esa lectura de 55

luminiscencia para los pocillos que contenían el medio se ajusta como -100 %. Las concentraciones de los compuestos que conducían a la inhibición del crecimiento media máxima (CI50) e inhibición del crecimiento total (TGI) se determinaron utilizando el ajuste de curva de cuatro parámetros estándar.

Ensayo de formación de focos de Nut

5 Las células de carcinoma de la línea media de NUT HCC2494 (que expresaban la fusión de BRD4-NUT) se obtuvieron en la University of Texas Southwestern, y se cultivaron en un medio RPMI-1640 que contenía suero fetal de becerro al 10 % a 37 °C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %.

La inhibición de la actividad de BRD4 mediada por el compuesto se monitoreó mediante la cuantificación del número y de la intensidad de focos nucleares de BRD4-NUT utilizando el microscopio de inmunofluorescencia automatizado. Dicho de una manera breve, se sembraron 5,000 células en 20 microlitros del medio fresco en placas previamente recubiertas con poli-D-lisina de 384 pocillos, y se incubaron durante la noche a 37 °C y con CO₂ al 5 %, seguido por la adición de 5 microlitros del medio que contenía las diluciones de los compuestos a 5 veces su concentración final destinada. Los efectos de la respuesta a la dosis se evaluaron mediante diluciones en serie triples del compuesto de prueba, empezando en 10 µM. En seguida de la incubación de las células durante 24 horas a 37 °C y con CO₂ al 5 %, las células se fijaron mediante incubación con formaldehído al 3,7 % durante 10 minutos, seguida por tñido de inmuno-fluorescencia utilizando anticuerpo de conejo anti-NUT (Cell Signaling Technologies, N.º de cat 3625) como el anticuerpo primario, y anticuerpo de cabra anti-conejo marcado con AlexaFluor488 (Invitrogen, N.º de cat A11008) como el anticuerpo secundario (posteriormente complementado con 1 microgramo/mililitro de Hoechst33342 como el tinte de ADN). Se tomaron imágenes de las placas de ensayo utilizando los juegos de filtros apropiados en la plataforma del microscopio de fluorescencia automatizado Cellomics VTi (ThermoFisher Scientific), y la población promedio del número de focos de NUT por núcleo se cuantifica utilizando el algoritmo de análisis de imágenes Cellomics Spot Detection BioApplication (ThermoFisher Scientific). El efecto de la concentración de un compuesto de prueba particular sobre el número y la intensidad de los focos NUT se expresa como el porcentaje del valor obtenido para las células tratadas con vehículo solamente (DMSO), concentración final del 0,1 %), el cual se estableció como el 100 %. Las concentraciones de los compuestos que conducían a la inhibición media máxima (IC50) de los parámetros de lectura anteriormente mencionados se determinaron utilizando el ajuste de la curva de cuatro parámetros estándar.

Utilizando los ensayos bioquímicos y celulares como se describen en la presente solicitud, los compuestos de la invención exhiben eficacia inhibidora de acuerdo con las Tablas 1 y 2, proporcionadas a continuación.

30 Tabla 1: Valores IC₅₀ bioquímicos

Ejemplo	IC ₅₀ (µM)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1	0,024	0,029	0,031	11,4
2	< 0,011	0,011	0,012	6
3	< 0,011	0,013	< 0,011	> 37
4	< 0,011	0,017	< 0,011	7,3
5	0,028	0,054	0,044	> 37
6	0,022	0,038	0,025	21,6
7	< 0,011	0,013	0,012	> 37
8	0,018	0,028	0,02	4,8
9	0,014	0,021	0,014	3,2
10	0,03	0,048	0,045	> 37
11	0,042	0,046	0,037	> 37
12	0,032	0,042	0,031	12,2
13	0,024	0,034	0,022	5,4
14	0,03	0,057	0,055	27,5
15	0,018	0,02	0,016	6,1
16	0,015	0,016	0,013	> 37
17	< 0,011	0,011	< 0,011	9,8
18	0,025	0,033	0,024	> 37

ES 2 656 471 T3

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
19	0,023	0,029	0,025	9,4
20	0,015	0,013	0,012	7,9
21	0,017	0,031	0,023	6,6
22	0,13	0,21	0,23	> 37
23				
24	< 0,011	< 0,011	< 0,011	19,2
25	0,025	0,032	0,024	> 37
26				
27	0,036	0,047	0,065	8,1
28	0,021	0,041	0,034	3,7
29	0,023	0,023	0,022	

Tabla 2: Valores CI₅₀ celulares*

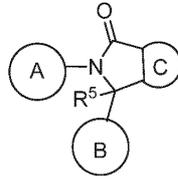
Ejemplo	MV-4-11 GI50 (μM)	MV-4-11 TGI (μM)	THP-1 GI50 (μM)	THP-1 TGI (μM)	K-562 GI50 (μM)	K-562 TGI (μM)	HCS Brd4-NUT IC ₅₀ (μM)
1	0,00542	0,0107	0,0096	0,0204	0,0519	> 10	0,0162
2	0,00431	0,011215	0,00637	0,01495	0,0292	> 10	0,004715
3	0,00949	0,02345	0,01245	0,02945	0,0735	> 10	0,008265
4	0,009355	0,0208	0,0119	0,02795	0,0568	> 10	0,009035
5	0,06495	0,104	0,08145	0,1475	0,373	> 10	0,036
6	0,04455	0,09025	0,06305	0,1181	0,2035	> 10	0,05475
7	0,002445	0,006275	0,00565	0,0148	0,0463	> 10	0,00214
8	0,00471	0,00953	0,007295	0,0176	0,02475	> 10	
9	0,00257	0,005745	0,00441	0,01076	0,014345	> 10	
10	0,03455	0,0643	0,0604	0,13685	0,13545	> 10	
11	0,00955	0,0174	0,02825	0,0428	0,09835	> 10	
12	0,0175	0,0378	0,04045	0,09735	0,10565	> 10	
13	0,01425	0,0298	0,02845	0,06465	0,0965	> 10	
14	0,0201	0,03955	0,0514	0,1185	0,1525	> 10	
15	0,00241	0,00579	0,00642	0,0139	0,0265	> 10	
16	0,00607	0,0113	0,0187	0,0516	0,122	> 10	0,0121
17	0,00428	0,009765	0,009685	0,0247	0,0631	> 10	
18	0,00673	0,01325	0,0192	0,04645	0,139	> 10	0,00365
19	0,00523	0,0113	0,0147	0,0366	0,0584	> 10	
20	0,00647	0,0161	0,0209	0,0447	0,096	> 10	
21	0,01355	0,02725	0,0223	0,04445	0,0788	> 10	
22	0,2665	0,574	0,814	1,33	1,18	> 10	
23							
24	0,0006435	0,00157	0,001875	0,00491	0,010405	> 10	
25	0,00665	0,0159	0,0201	0,0444	0,0916	> 10	
26							
27	0,011075	0,0226	0,0228	0,04465	0,164	> 10	0,0224

ES 2 656 471 T3

Ejemplo	MV-4-11 GI50 (μM)	MV-4-11 TGI (μM)	THP-1 GI50 (μM)	THP-1 TGI (μM)	K-562 GI50 (μM)	K-562 TGI (μM)	HCS Brd4- NUT IC ₅₀ (μM)
28	0,001565	0,003515	0,00283	0,00904	0,009655	> 10	
29	0,00113	0,00197	0,00259	0,00762	0,0236	> 10	0,0022
*Valores a partir de cualquier determinación individual o $n \geq 2$ determinaciones independientes.							

REIVINDICACIONES

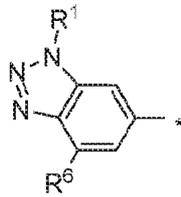
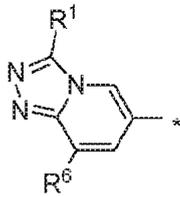
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo,



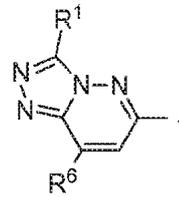
(I)

en donde:

5 A se selecciona de:

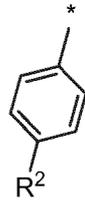


y



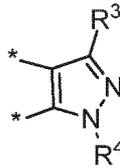
;

B es:



;

C es:



;

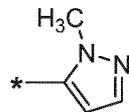
10

R¹ es metilo opcionalmente sustituido con uno o dos fluoro;

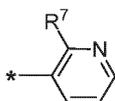
R² se selecciona de cloro y fluoro;

R³ se selecciona de alquilo (C₁-C₄) y ciclopropilo; y R⁴ se selecciona de alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con -OH u -O-alquilo (C₁-C₄); halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido con -OH; o

15



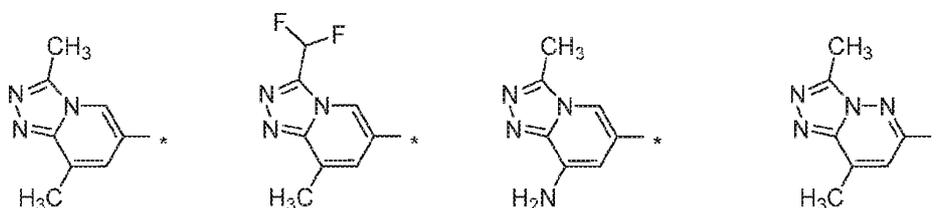
o
R³ es:



y R⁴ se selecciona de H; alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con -OH u -O-alquilo (C₁-C₄); y ciclopropilo;
 R⁵ es H;
 R⁶ se selecciona de metilo, metoxi, -NH₂ y -NH-C(O)-alquilo (C₁-C₄),
 R⁷ es metoxi;
 y * indica el punto de unión con el resto de la molécula.

2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona de metilo y difluorometilo.

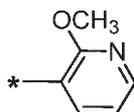
3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en donde A se selecciona de:



4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R³ se selecciona de metilo, etilo y ciclopropilo.

5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁴ es metilo, o -CH₂CH₂OCH₃.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, con la reivindicación 2 o con la reivindicación 3, en donde R³ es



y
 R⁴ es H.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona de:

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 7: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirroló-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 8: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirroló-[3,4-c]-pirazol-4(1H)-ona;

Ejemplo 9: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-metil-5,6-

- dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 10: 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 11: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 12: 6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 13: (R)-6-(4-clorofenil)-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 14: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(8-metoxi-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 15: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 16: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 17: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 18: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(fluorometil)-8-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 19: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 20: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 21: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(1,4-dimetil-1H-benzo-[d][1,2,3]-triazol-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 22: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3-(difluorometil)-8-metoxi-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 23: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 24: (R)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 25: 6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-5-(3,8-dimetil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-b]-piridazin-6-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona;
Ejemplo 26: 6-(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)-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona; y
Ejemplo 28: 5-(8-amino-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-6-il)-6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-5,6-dihidropirrol-3,4-c-pirazol-4(1H)-ona; y

8. Un compuesto o una sal del mismo, seleccionado de

- Ejemplo 27: (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrol-3,4-c-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de tercbutilo;
Ejemplo 29: (6-(6-(4-clorofenil)-3-ciclopropil-1-metil-4-oxo-pirrol-3,4-c-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-piridin-8-il)-carbamato de etilo.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticamente activos.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.