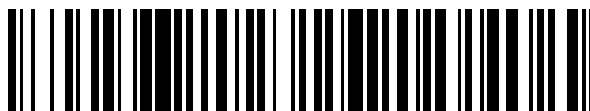


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 012**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01)	A61P 19/08	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
A61K 31/541	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/553	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2014 PCT/JP2014/058999**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14157569**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014 E 14773826 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2980089**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

28.03.2013 JP 2013070477

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

27.03.2018

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, MASATO;
NAGAMIYA, HIROYUKI;
OHBA, YUSUKE;
SETO, MASAKI;
YOGO, TAKATOSHI;
SASAKI, SATOSHI;
TOKUNAGA, NORIHITO y
ASO, KAZUYOSHI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 661 012 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

Compuesto heterocíclico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una acción inhibitoria de la quinasa Janus (en la presente memoria descriptiva, abreviada a veces "JAK"), que es útil como un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, etc.), cáncer (leucemia, leiomiocarcoma uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis, etc.) y similares, una composición farmacéutica que lo contiene, y similares.

10 Antecedentes de la invención

Las citoquinas son proteínas secretadas por una célula del sistema inmunitario y transducen una señal a una célula específica. Las citoquinas tienen diferentes clases, y muchas de ellas están especialmente asociadas con inmunidad e inflamación y también están asociadas con la proliferación celular, diferenciación celular, muerte celular, cicatrización de heridas y similares (*Curr Opin Cell Biol.* 1991 Apr; 3(2):171-5).

15 La familia de quinasas Janus (JAK) tiene una función en la regulación dependiente de citoquinas de la función de células asociadas con el crecimiento y la respuesta inmunitaria. La familia JAK consiste en cuatro clases de quinasas Janus (JAK1 (quinasa Janus 1), JAK2 (quinasa Janus 2), JAK3 (quinasa Janus 3) y TYK2 (tirosina quinasa 2)). Entre ellas, se sabe que la JAK1 está implicada en la transducción de señales de citoquinas tales como IL (interleuquina)-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21, IL-6, OSM (oncostatina M), familia de IL-10, IFN(interferón)- α , IFN- β , IFN- γ y similares (*Nature Immunology* 10, 356 - 360 (2009)). Se sabe que la TYK2 está implicada en la transducción de
20 señales de citoquinas tales como IFN- α , IFN- β , IL-6, familia de IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-28, IL-29), IL-12, IL-23 y similares (*Nature Immunology* 10, 356 - 360 (2009), *New York Academy of Science* 1246, 34-40 (2011)). Además, estas citoquinas tienen una función importante en la respuesta inmunitaria cuando existe en una cantidad adecuada. Sin embargo, la producción excesiva de las mismas está implicada en muchas enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y similares (*Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127, 3,701-721.e70 (2011), *Cytokine & Growth Factor Reviews* 19, 41-52 (2008), *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jul; 49(7):3058-3064, *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul; 69(7):1325-1328).

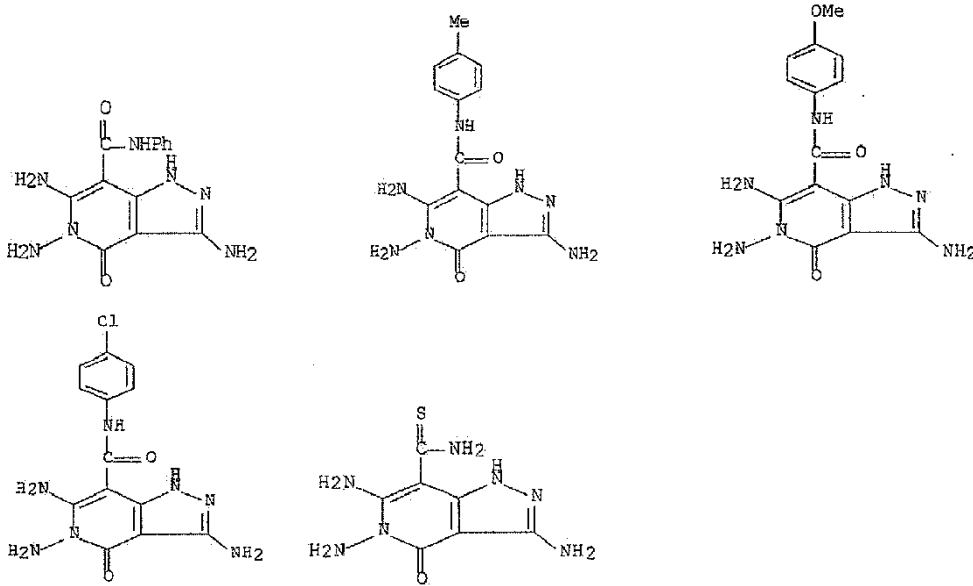
30 El tocilizumab, que es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6, se ha aprobado como un fármaco terapéutico para la artritis reumatoide en Japón, Europa y Estados Unidos, y además, se llevan a cabo ensayos clínicos para varias enfermedades, en las que se sugiere que está implicada la ruta de señalización de IL-6. A partir de lo anterior, un inhibidor de JAK1 puede ser un fármaco terapéutico para varias enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y similares (*Clinical Science* 122, 143-159 (2012)).

35 Además, la señal de JAK también está asociada con la diferenciación y crecimiento de diferentes células de carcinoma (*Trends Biochem. Sci.* 33, 122-131 (2008)). En particular, JAK1 está asociado con leiomiocarcoma uterino debido a la constante activación en el mismo (*J Exp Med* 205, 751-758 (2008), *Oncogene* 25, 4016-4026, (2006)). Además, se llevan a cabo ensayos clínicos de anticuerpos y compuestos moléculas pequeñas que se dirigen a la IL-6 para enfermedades de cáncer tales como el cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis y similares (*Clinical Science* 122, 143-159 (2012), *The New England Journal of Medicine* 363, 1117-1127 (2010)). A partir de lo anterior, un inhibidor de JAK1 puede ser un fármaco terapéutico para enfermedades de cáncer tales como leucemia, leiomiocarcoma uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis y similares.

45 El Ustekinumab, que es un anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23, se ha aprobado como un fármaco terapéutico para pacientes con psoriasis de moderada a grave en Europa, y además, se llevan cabo ensayos clínicos para varias enfermedades en las que se sugiere que está implicada la ruta de señalización de IL-12/23 (*J Immunol.* 2010 May 1; 184 (9): 4605-9). Además, también se ha sugerido la implicación de la ruta de señalización de IL-23 en enfermedades del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer (p. ej., demencia de tipo Alzheimer y similares) y similares (*Nat Med.* 2012 Dec; 18(12):1812-9). En vista de lo anterior, un inhibidor de TYK2 puede ser un fármaco terapéutico para diferentes enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y similares, o un fármaco terapéutico para enfermedades del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer (p. ej., demencia de tipo Alzheimer y similares) y similares (*Front Biosci.* 2011 Jun 1; 17:3214-32).

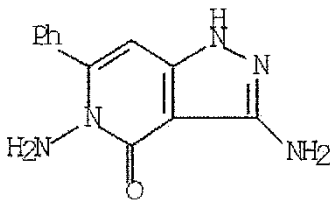
55 Los ejemplos del compuesto que tienen una estructura similar al compuesto descrito en la presente memoria descriptiva incluyen los siguientes compuestos.

(1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



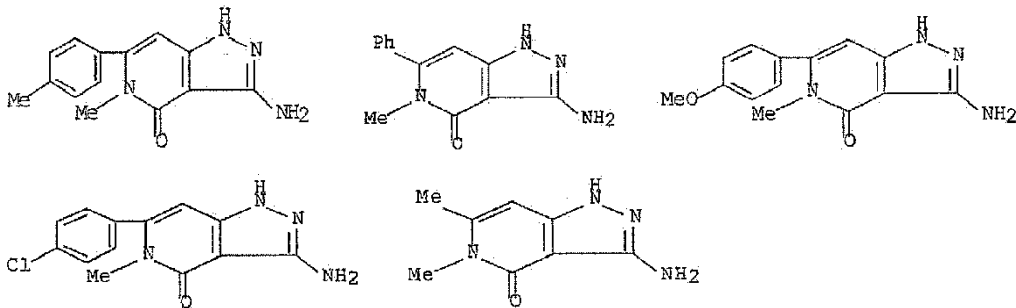
(documento no patente 1)

5 (2) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(documento no patente 2)

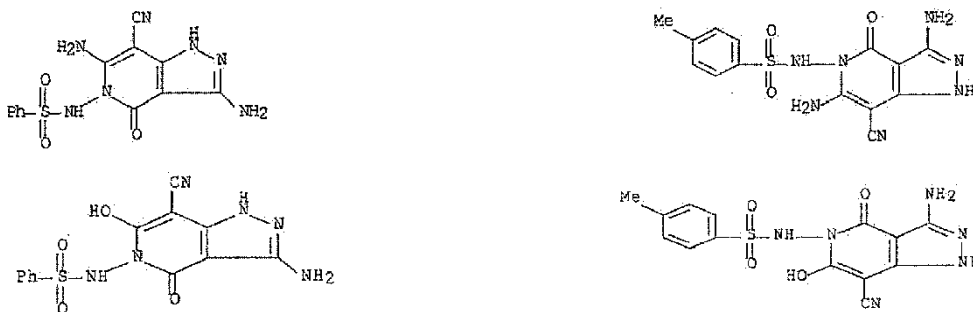
(3) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

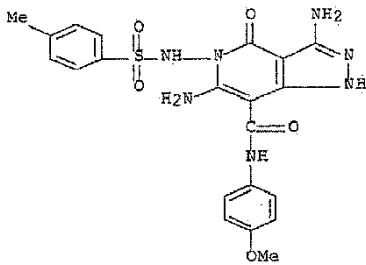
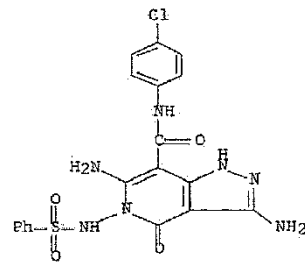
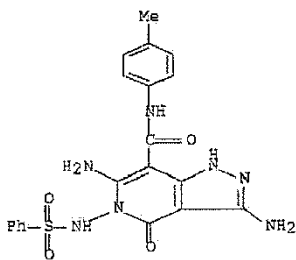
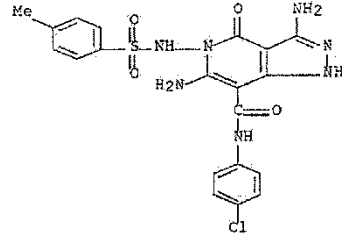
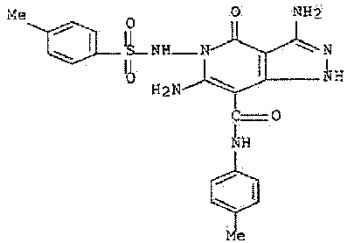
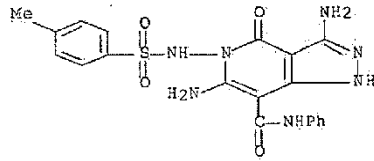
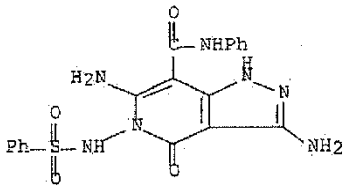


10

(documento no patente 3)

(4) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

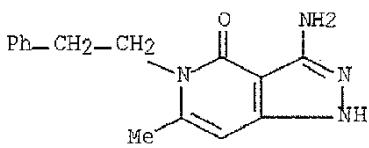




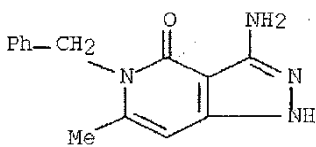
5 (documento no patente 4).

(5) Los siguientes compuestos están registrados en Chemical Abstract.

1) Número de registro: 1018564-99-2

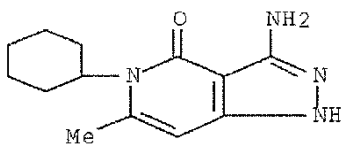


2) Número de registro: 1018564-95-8

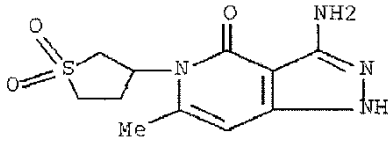


10

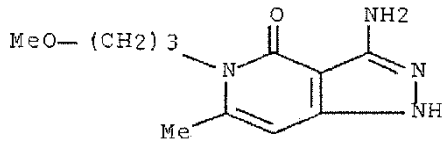
3) Número de registro: 1018564-87-8



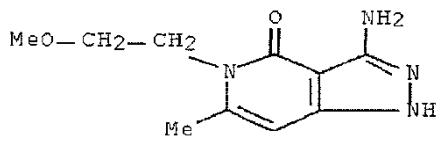
4) Número de registro: 1018497-28-3



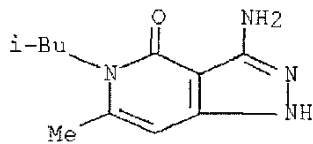
5) Número de registro: 1018497-20-5



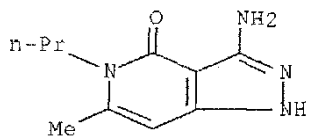
5 6) Número de registro: 1018497-18-1



7) Número de registro: 1018497-16-9

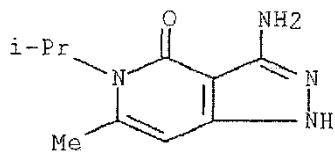


8) Número de registro: 1018497-14-7

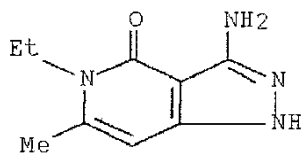


10

9) Número de registro: 1018497-12-5

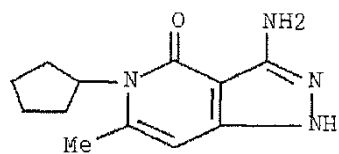


10) Número de registro: 1018497-10-3

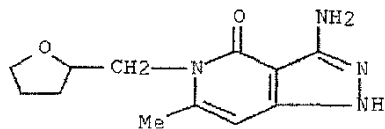


15

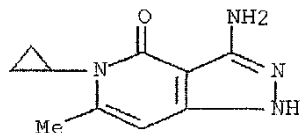
11) Número de registro: 1018274-50-4



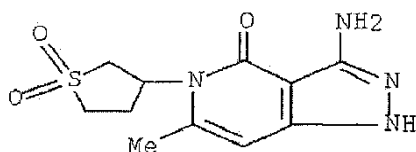
12) Número de registro: 1018249-54-1



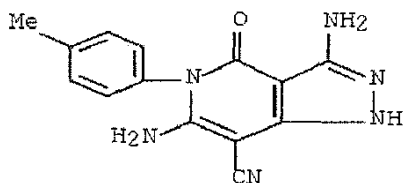
13) Número de registro: 1018249-46-1



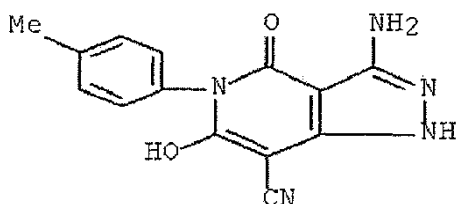
5 14) Número de registro: 1018497-28-3



15) Número de registro: 908069-44-3

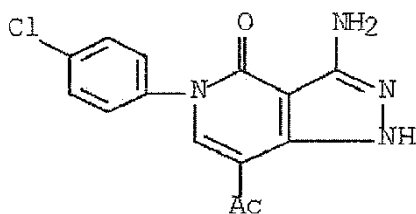


16) Número de registro: 908068-91-7

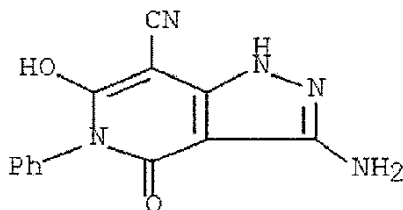


10

17) Número de registro: 908069-29-4



18) Número de registro: 907970-80-3



15

Lista de documentos

Documentos no patentes

Documento no patente 1: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1997), (21), 3285-3290

- 5 Documento no patente 2: *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (1984), 32(9), 3384-95 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363

Documento no patente 3: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1972-1999) (1978), (8), 857-62

Documento no patente 4: *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* (2001), 170, 171-179

- 10 Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una excelente actividad inhibidora de JAK, que sea útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, etc.), cáncer (leucemia, leiomiomas uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis, etc.) y similares.

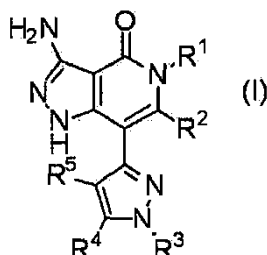
15

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos para intentar resolver el problema mencionado antes y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una excelente actividad inhibidora de JAK, lo cual completó la presente invención.

- 20 Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

R¹ es

- 25 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo, y
- (d) un grupo carbamoilo,

- 30 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, o

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (c) un grupo ciano;

- 35 R² es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano;

R³ es un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno

y un grupo alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

5 (b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxilo,

(d) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquil-C₁₋₆-carbonilo, y

(e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆, y

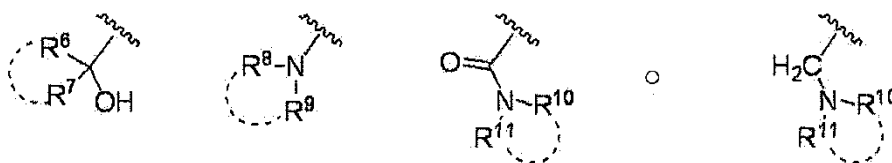
(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

10 (3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno, o

(5) un grupo representado por la fórmula:



15 en donde

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆; o

R⁶ y R⁷ forman, junto con el átomo de carbono adyacente, ciclobutano, ciclohexano, tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo oxo;

20 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

25 (iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

30 (ix) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno,

(xi) un grupo heterocíclico aromático, o

(xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno; o

35 R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

de

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (d) un átomo de halógeno, o

(ii) un heterociclo que contiene nitrógeno no aromático, que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno,
- un grupo hidroxilo, y
- un C₁₋₆ grupo alcoxi,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (d) un átomo de halógeno,
- (e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo,
- (f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo, y
- (g) un grupo oxo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(ix) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno,

(xi) un grupo heterocíclico aromático, o

(xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno; o

R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

(i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

(d) un átomo de halógeno, o

(ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno, que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

5 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(d) un átomo de halógeno,

(e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo,

10 (f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo, y

(g) un grupo oxo, y

R⁵ es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales.

[3] 3-Amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona o una de sus sales.

15 [4] 3-Amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona o una de sus sales.

[6] Un medicamento que comprende el compuesto o sal de [1] mencionado antes.

[7] El medicamento de [6] mencionado antes, que es un inhibidor de quinasa Janus.

20 [8] El medicamento de [6] mencionado antes, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

[9] El medicamento de [8] mencionado antes, en donde la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, o esclerosis múltiple.

25 [10] El compuesto o sal de [1] mencionado antes para usar en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

[11] El compuesto o sal de [10] mencionado antes, en donde la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, o esclerosis múltiple.

Efecto de la invención

30 El compuesto (I) tiene una excelente acción inhibitoria de JAK, y es útil como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa etc.), psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple etc.), cáncer (leucemia, leiomiomas uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis etc.) y similares

35 Descripción detallada de la invención

En la presente memoria descriptiva, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilo C₁₋₃" significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

40 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilo C₁₋₆" significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2-dimetilpropilo o similares.

45 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilo C₁₋₁₀" significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo o similares. De estos, se prefiere un grupo alquilo C₁₋₆.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{2-6} " significa, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 3-metil-2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 4-metil-3-penteno, 1-hexeno, 3-hexeno, 5-hexeno o similares.

5 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{2-6} " significa, por ejemplo, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1,1-dimetilprop-2-ino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino, 5-hexino o similares.

10 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{2-10} " significa, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 3-metil-2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 4-metil-3-penteno, 1-hexeno, 3-hexeno, 5-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno o similares. De estos, se prefiere un grupo alqueno C_{2-6} .

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi C_{1-6} " significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi o similares.

15 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{2-6} " significa, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-metil-1-propeno, 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 3-metil-2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 4-metil-3-penteno, 1-hexeno, 3-hexeno, 5-hexeno o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{2-6} " significa, por ejemplo, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1,1-dimetilprop-2-ino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino, 5-hexino o similares.

20 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{1-6} " significa, por ejemplo, metileno, etileno o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi- C_{1-6} -carbonilo" significa, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo o similares.

25 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno- C_{1-6} -carbonilo" significa, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alqueno C_{1-6} " significa, por ejemplo, metilsulfono, etilsulfono, propilsulfono, isopropilsulfono, butilsulfono, isobutilsulfono, terc-butilsulfono o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{3-6} " significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo o similares.

30 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{3-8} " significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o similares. De estos, se prefiere un grupo cicloalqueno C_{3-6} .

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{3-10} " significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo o similares. De estos, se prefiere un grupo cicloalqueno C_{3-6} .

35 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{3-6} " significa, por ejemplo, ciclopropeno (p. ej., 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobuteno (p. ej., 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopenteno (p. ej., 2-ciclopent-1-ilo, 3-ciclopent-1-ilo), ciclohexeno (p. ej., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo) o similares.

40 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{3-8} " significa, por ejemplo, ciclopropeno (p. ej., 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobuteno (p. ej., 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopenteno (p. ej., 2-ciclopent-1-ilo, 3-ciclopent-1-ilo), ciclohexeno (p. ej., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo) o similares. De estos, se prefiere un grupo cicloalqueno C_{3-6} .

45 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{3-10} " significa, por ejemplo, ciclopropeno (p. ej., 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobuteno (p. ej., 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopenteno (p. ej., 2-ciclopent-1-ilo, 3-ciclopent-1-ilo), ciclohexeno (p. ej., 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), ciclohepteno (p. ej., 2-ciclohept-1-ilo, 3-ciclohept-1-ilo), cicloocteno (p. ej., 2-cicloocten-1-ilo, 3-cicloocten-1-ilo) o similares. De estos, se prefiere un grupo cicloalqueno C_{3-6} .

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalqueno C_{4-10} " significa, por ejemplo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo o similares. De estos, se prefiere un grupo cicloalqueno C_{4-6} .

50 El grupo cicloalqueno C_{3-10} , grupo cicloalqueno C_{3-10} y grupo cicloalqueno C_{4-10} mencionados antes, están todos opcionalmente condensados con un anillo de benceno para formar un grupo de anillos condensados, y los ejemplos del grupo de anillos condensados incluyen indano, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, fluoreno y similares.

El grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo C₄₋₁₀ mencionados antes pueden ser un grupo hidrocarbonado con puente C₇₋₁₀. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado con puente C₇₋₁₀ incluyen biciclo[2.2.1]heptilo(norbornilo), biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.1]decilo, adamantilo y similares.

- 5 Además, el grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo C₄₋₁₀ mencionados antes, pueden formar cada uno un grupo de anillos espiránicos con un cicloalcano C₃₋₁₀, un cicloalqueno C₃₋₁₀ o un cicloalcadieno C₄₋₁₀. Los ejemplos del cicloalcano C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀ y cicloalcadieno C₄₋₁₀ incluyen anillos que corresponden al grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, grupo cicloalquenilo C₃₋₁₀ y grupo cicloalcadienilo C₄₋₁₀ mencionados antes. Los ejemplos del grupo de anillos espiránico incluyen espiro[4.5]decan-8-ilo y similares.

- 10 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquiloxi C₃₋₈" significa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) C₃₋₈ cicloalqueniloxi" significa, por ejemplo, ciclopropeniloxi (p. ej., 2-ciclopropen-1-iloxi), ciclobuteniloxi (p. ej., 2-ciclobuten-1-iloxi), ciclopenteniloxi (p. ej., 2-ciclopenten-1-iloxi, 3-ciclopenten-1-iloxi), ciclohexeniloxi (p. ej., 2-ciclohexen-1-iloxi, 3-ciclohexen-1-iloxi) o similares.

- 15 En la presente memoria descriptiva, el "grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀" significa, por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, cicloheptilsulfonilo, ciclooctilsulfonilo, ciclononilsulfonilo, ciclodecilsulfonilo o similares. De estos, se prefiere un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₆.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) arilo C₆₋₁₄" significa, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o similares. De estos, se prefiere un grupo arilo C₆₋₁₀.

- 20 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) ariloxi C₆₋₁₄" significa, por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) aralquilo C₇₋₁₄" significa, por ejemplo, bencilo, fenetilo o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) aralquiloxi C₇₋₁₄" significa, por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi o similares.

- 25 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) arilalquenilo C₈₋₁₃" significa, por ejemplo, estrilo o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico" significa un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico no aromático.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico aromático" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico o un grupo heterocíclico aromático condensado.

- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), por ejemplo, furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (p. ej., 2-pirazinilo), pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p. ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (p. ej., 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (p. ej., 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares.

- En la presente memoria descriptiva, Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático condensado" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos condensados de 8 a 21 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo condensado en donde un anillo que corresponde al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 mencionado antes está condensado con un hidrocarburo aromático C₆₋₁₄; y un grupo derivado de un anillo condensado en donde los anillos que corresponden a los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros mencionados antes están condensados, por ejemplo, quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (p. ej., 3-isoquinolilo), quinazolilo (p. ej., 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (p. ej., 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (p. ej., 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (p. ej., 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (p. ej., 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (p. ej., 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (p. ej., 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (p. ej., bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (p. ej., 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (p. ej., indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (p. ej., 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (p. ej., 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (p. ej., 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridilo (p. ej.,

tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (p. ej., 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (p. ej., 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (p. ej., 2H-pirazolo[3,4-b]thiophen-2-ilo), pirazolotriazinilo (p. ej., pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo) y similares.

5 En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico no aromático" significa un grupo heterocíclico monocíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático condensado.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros) que contiene, como átomo que constituye el anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado),
 10 por ejemplo, azetidino (p. ej., 1-azetidino, 2-azetidino), pirrolidino (p. ej., 1-pirrolidino, 2-pirrolidino), piperidilo (p. ej., piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), morfolino (p. ej., morfolino), tiomorfolino (p. ej., tiomorfolino), piperazinilo (p. ej., 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), oxazolidinilo (p. ej., oxazolidin-2-ilo), tiazolidinilo (p. ej., tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopirano (p. ej., dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (p. ej., oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (p. ej., tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (p. ej., imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (p. ej., 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (p. ej., 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (p. ej., 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (p. ej., 2-piranilo, 4-piranilo), dihidropirano (p. ej., dihidropiran-3-ilo, dihidropiran-4-ilo), tetrahidropirano (p. ej., 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano), tiopirano (p. ej., 4-tiopirano), tetrahidrotiopirano (p. ej., 2-tetrahidrotiopirano, 3-tetrahidrotiopirano, 4-tetrahidrotiopirano), 1-oxidotetrahidrotiopirano (p. ej., 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano (p. ej., 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (p. ej., tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), oxetanilo (p. ej., oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo), pirazolidinilo (p. ej., pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (p. ej., pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (p. ej., tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (p. ej., 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotiazolilo (p. ej., 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (p. ej., 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), dihidropiridilo (p. ej., dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo) y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático condensado" incluyen un grupo heterocíclico no aromático condensado de 8 a 22 miembros (preferiblemente de 8 a 12 miembros), específicamente, un grupo derivado de un anillo condensado en donde un anillo, que corresponde al grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros mencionado antes, está condensado con un hidrocarburo aromático C_{6-14} ; un grupo derivado de un anillo condensado en donde los anillos que corresponden a los grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 3 a 8 miembros están condensados; un grupo derivado de un anillo condensado en donde un anillo que corresponde al grupo heterocíclico monocíclico no aromático de 3 a 8 miembros mencionado antes está condensado con un anillo que corresponde al grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 a 7 miembros mencionado antes; y un grupo en donde el grupo mencionado antes está parcialmente saturado, por ejemplo, dihidroindolilo (p. ej., 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisindolilo (p. ej., 1,3-dihidro-2H-isindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (p. ej., 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (p. ej., 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (p. ej., 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo), dihidrobenzodioxepinilo (p. ej., 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-2-ilo), cromenilo (p. ej., 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (p. ej., 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolinilo (p. ej., 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolinilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolinilo (p. ej., 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolinilo (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (p. ej., 1,4-dihidroftalazin-4-ilo) y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "hidrocarburo aromático C_{6-14} " incluyen benceno y naftaleno.

Cada símbolo en la fórmula (I) se explica a continuación.

45 R^1 en la fórmula (I) es

(1) un grupo alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

50 (b) un grupo cicloalquilo C_{3-8} (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo),

(c) un grupo alcoxi- C_{1-6} -carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y

(d) un grupo carbamoilo,

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (p. ej., ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo), o

55

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), y

5 (c) un grupo ciano.

Otra realización más preferida de R¹ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo), o

10 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo).

Otra realización más preferida de R¹ es 1,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropiletilo, diciticlopropilmetilo o 2-metilciclohexilo.

R² en la fórmula (I) es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

15 R³ en la fórmula (I) es un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo alcoxi C₁₋₆.

Una realización más preferida de R³ es un grupo alquilo C₁₋₃ (p. ej., metilo).

R⁴ en la fórmula (I) es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

20 (b) un grupo ciano,

(c) un grupo hidroxilo,

(d) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilamino), y

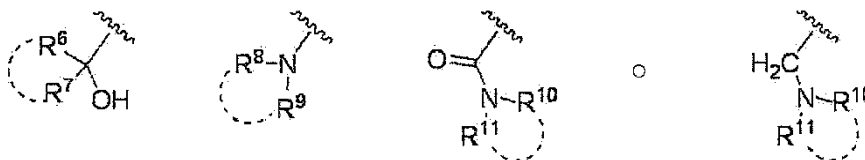
25 (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., dimetilcarbamoilo),

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopropilo),

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilcarbamoilo),

30 (4) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., dihidropirano, tetrahidropirano), o

(5) un grupo representado por la fórmula



en donde

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆; o

35 R⁶ y R⁷ forman, junto con el átomo de carbono adyacente, ciclobutano, ciclohexano, tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo oxo;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente

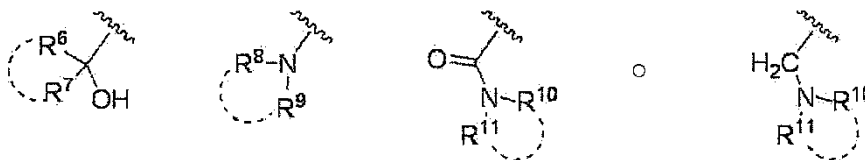
- (i) un átomo de hidrógeno,
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo alcoxi C₁₋₆,
 - (iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - 5 (iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - 10 (ix) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, o
 - (xi) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo), o
 - 15 (xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahidropiraniolo);
o
- R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
- (i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - 20 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - (d) un átomo de halógeno, o
- (ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico (p. ej., morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano), y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - 25 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,
 - 30 (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (d) un átomo de halógeno,
 - (e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),
 - (f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxiacetilo), y
 - 35 (g) un grupo oxo;
- R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente
- (i) un átomo de hidrógeno,
 - (ii) un C₁₋₆ grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo alcoxi C₁₋₆,
 - 40 (iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

- (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 5 (ix) un C₁₋₆ grupo alquilsulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (xi) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo), o
- 10 (xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahidropiraniolo);
o
R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
- (i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 15 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(b) un grupo hidroxilo,
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
(d) un átomo de halógeno, o
- (ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico (p. ej., morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, octahidropirrolol[1,2-a]pirazina, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano), y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 20 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- 25 (b) un grupo hidroxilo,
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
(d) un átomo de halógeno,
(e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),
(f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxiacetilo), y
- 30 (g) un grupo oxo.
- R⁴ es más preferiblemente
- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),
(b) un grupo ciano,
- 35 (c) un grupo hidroxilo,
(d) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilamino), y
(e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) C₁₋₆ alquilo (p. ej., dimetilcarbamoilo),
- 40 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopropilo),
(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo

carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilcarbamoilo),

(4) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo), o

(5) un grupo representado por la fórmula



5

en donde

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆; o

10 R⁶ y R⁷ forman, junto con el átomo de carbono adyacente, ciclobutano, ciclohexano o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo oxo;

R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico (p. ej., morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano), y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

15 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(b) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆,

20 (d) un átomo de halógeno,

(e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),

(f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxiacetilo), y

(g) un grupo oxo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

25 (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆,

(iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, o

(iv) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahidropiraniilo);
o

30 R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno (p. ej., morfolina, pirrolidina, tiomorfolina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos oxo.

R⁵ en la fórmula (I) es

un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los siguientes.

35 [Compuesto C]

Compuesto (I) en donde

R¹ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido

con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),
- (b) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo),
- 5 (c) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y
- (d) un grupo carbamoilo,

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), o

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 10 (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro),
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), y
- (c) un grupo ciano;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano;

15 R³ es un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

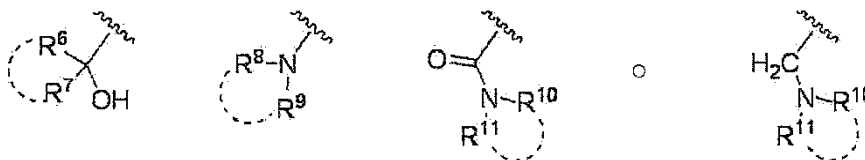
- (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),
- 20 (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilamino), y
- 25 (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., dimetilcarbamoilo),

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopropilo),

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilcarbamoilo),

30 (4) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., dihidropirano, tetrahidropirano), o

(5) un grupo representado por la fórmula



en donde

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆; o

35 R⁶ y R⁷ forman, junto con el átomo de carbono adyacente, ciclobutano, ciclohexano, tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo oxo;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente

- (i) un átomo de hidrógeno,
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un C₁₋₆ grupo alcoxi,
 - (iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 5
- (iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 10
- (ix) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o
 - (xi) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo), o
- 15
- (xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahidropiraniolo);
o
- R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
- (i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 20
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - (d) un átomo de halógeno, o
- (ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico (p. ej., morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, octahidropirrolol[1,2-a]pirazina, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano), y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 25
- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- 30
- (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (d) un átomo de halógeno,
 - (e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),
 - (f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxiacetilo), y
- 35
- (g) un grupo oxo;
- R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente
- (i) un átomo de hidrógeno,
 - (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo alcoxi C₁₋₆,
- 40
- (iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

- (v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 5 (ix) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (xi) un grupo heterocíclico aromático (p. ej., tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo), o
 10 (xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahidropiraniolo);
 o
 R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
 (i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 15 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (b) un grupo hidroxilo,
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 (d) un átomo de halógeno, o
 (ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo
 20 espiránico (p. ej., morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano), y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,
 25 (b) un grupo hidroxilo,
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 (d) un átomo de halógeno,
 (e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),
 (f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxiacetilo), y
 30 (g) un grupo oxo; y
 R⁵ es un átomo de hidrógeno.
 [Compuesto D]
 Compuesto (I) en donde
 R¹ es
 35 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de
 (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),
 (b) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo),
 40 (c) un C₁₋₆ grupo alcoxi-carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo), y
 (d) un grupo carbamoilo,

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), o

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro),

5 (b) un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), y

(c) un grupo ciano;

R² es un átomo de hidrógeno;

10 R³ es un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor),

(b) un grupo ciano,

15 (c) un grupo hidroxilo,

(d) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilamino), y

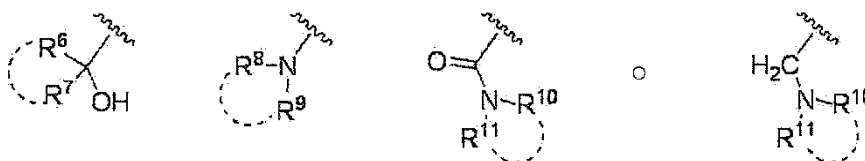
(e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., dimetilcarbamoilo),

20 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (p. ej., ciclopropilo),

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilcarbamoilo),

(4) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., dihidropirano, tetrahidropirano), o

25 (5) un grupo representado por la fórmula



en donde

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆; o

30 R⁶ y R⁷ forman, junto con el átomo de carbono adyacente, ciclobutano, ciclohexano o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo oxo;

35 R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico (p. ej., morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidina, tiomorfolina, 1,4-oxazepano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano), y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆,

40 (d) un átomo de halógeno,

(e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo),

(f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo (p. ej., metoxiacetilo), y

(g) un grupo oxo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

5 (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆,

(iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀, o

(iv) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno (p. ej., tetrahidropirano);
o

10 R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno (p. ej., morfolina, pirrolidina, tiomorfolina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos oxo; y

R⁵ es un átomo de hidrógeno.

[Compuesto E]

15 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona o una de sus sales; o

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona o una de sus sales.

20 Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal los ejemplos de las mismas incluyen sales de metales, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares.

25 Los ejemplos preferidos de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, málico ácido, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

35 Entre estas, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos de las mismas incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (p. ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sales de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos de las mismas incluyen sales con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y sales con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

40 Método de producción

El método de producción del compuesto (I) de la presente invención se explica a continuación.

45 El compuesto (I) y su compuesto de partida se pueden producir por medios conocidos como tales, por ejemplo, el método mostrado en el siguiente esquema y similares. En cada etapa de los métodos de producción, "temperatura ambiente" en general significa de 10 a 30°C, y cada símbolo en las fórmulas químicas estructurales en los esquemas es como se ha definido antes, salvo que se indique particularmente. Los compuestos en las fórmulas también pueden estar en forma de sales, y los ejemplos de dicha sal incluyen los similares a la sal del compuesto (I) y similares.

50 En cada una de las siguientes reacciones, cuando el compuesto de partida y el compuesto intermedio tienen un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo como sustituyente, estos grupos pueden protegerse mediante cualquier grupo protector usado en general en la química de péptidos y similares. En este caso, el compuesto objeto

se puede obtener eliminando el grupo protector cuando sea necesario después de la reacción. La introducción y eliminación de estos grupos protectores se puede llevar a cabo por métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en "Protective Grupos in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 2006) y similares.

5 Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen un grupo formilo, un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil-C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo etc.), un grupo aralquiloxi-C₇₋₁₂-carbonilo (p. ej., benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo etc.), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo etc.), un grupo alquenilo C₂₋₆ (p. ej., 1-alilo etc.) y
10 similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un nitro grupo.

Los ejemplos de grupo protector de carboxi incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₂ (p. ej., bencilo etc.), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo etc.), un grupo alquenilo C₂₋₆ (p. ej., 1-
15 alilo, etc.) y similares.

Los ejemplos de grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₂ (p. ej., bencilo etc.), un grupo formilo, un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil-C₇₋₁₂-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo etc.), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-
20 butildimetilsililo, terc-butildietilsililo etc.), un grupo alquenilo C₂₋₆ (p. ej., 1-alilo etc.) y similares.

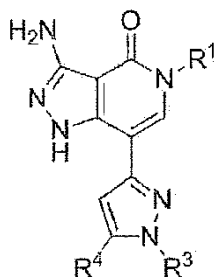
Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

Como método para eliminar los grupos protectores mencionados anteriormente, se pueden mencionar métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en "Protective Grupos in Organic Synthesis, 4th Ed.", Wiley-Interscience, Inc. (2006) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) y similares. Específicamente, se usa un método que usa un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluros de trialkilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo etc.) y similares, un método de reducción y similares.
25

El compuesto obtenido en cada etapa se puede usar como una mezcla de reacción o como un producto bruto en la siguiente reacción. Además, el compuesto se puede aislar de una mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional, y se puede usar fácilmente por un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares.
30

El compuesto (I) se puede producir usando, por ejemplo, el siguiente método A, método B, método C, método D, método E, método F, método G, método H y método I. Como compuesto de partida de cada método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo.
35

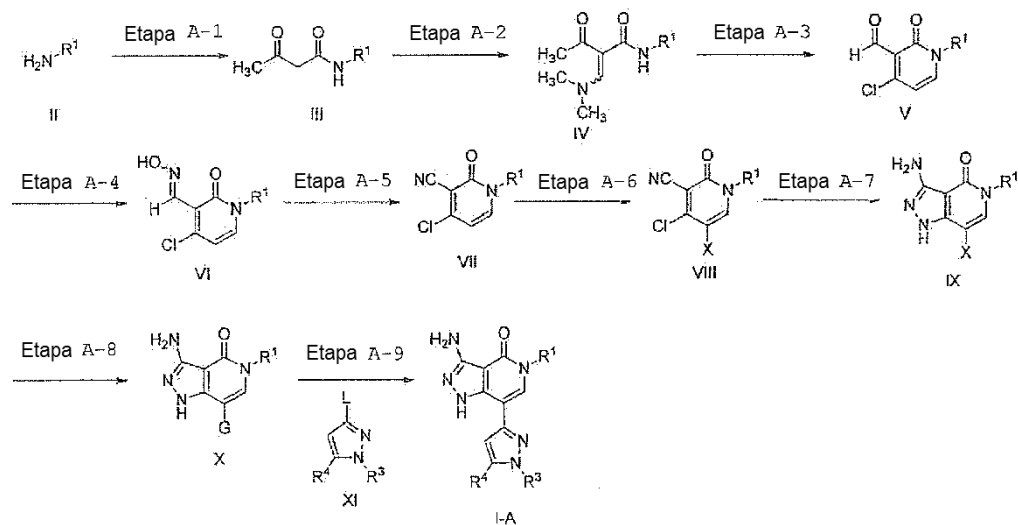
De los compuestos (I), un compuesto representado por la fórmula (I-A)



I-A

en donde en donde cada símbolo es como se ha definido antes (en lo sucesivo abreviado como compuesto (I-A)), se puede producir por el método mostrado a continuación o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida también puede estar en forma de una sal, y como dicha sal se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).
40

Método A



en donde X es un átomo de halógeno, G es $-B(OH)_2$ o $-B(OR)(OR')$ en donde R y R' son cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-6} ; o los R y R' adyacentes están opcionalmente unidos para formar un grupo dioxaborolanilo (p. ej., grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-6} , L es un grupo lábil, y otros símbolos son como se han definido antes.

5

Como compuesto (II) y compuesto (XI) para usar como materiales de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo.

10

Los ejemplos del átomo de halógeno para X incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Como el grupo lábil para L incluye un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y similares), un grupo sulfonilo opcionalmente sustituido (p. ej., grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares); un grupo arilsulfonilo C_{6-14} (p. ej., grupo bencenosulfonilo, grupo p-toluenosulfonilo y similares); un grupo aralquilsulfonilo C_{7-16} (p. ej., grupo bencilsulfonilo y similares) y similares, y es particularmente preferido el átomo de halógeno.

15

20

El "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} " del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para L, tiene opcionalmente de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posición(es) sustituible(s). Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen los sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes mencionado antes. Cuando está presente una pluralidad de sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente es un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y similares).

En esta etapa, el compuesto (II) se hace reaccionar con un agente de acilación para llevar a cabo una reacción de acilación para convertir el mismo en el compuesto (III).

25

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente que no influya de forma adversa en la reacción.

Los ejemplos del agente de acilación para usar en esta etapa incluyen 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona, dicetena, cloruro de ácido, anhídrido de ácido, éster activo y similares. De estos, se prefieren la 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona y la dicetena.

30

La cantidad de agente de acilación que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 moles, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 moles, por 1 mol de compuesto (II).

35

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilino etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio etc.), hidruros metálicos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio etc.) y similares. De estos, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (II).

5 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

15 El compuesto (III) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (III) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa A-2

En esta etapa, el compuesto (III) se hace reaccionar con un agente de olefinación para la conversión al compuesto (IV).

20 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos de agente de olefinación que se usan incluyen 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamina y similares.

25 La cantidad del agente de olefinación que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (III).

30 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

35 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (IV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (IV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

40 Etapa A-3

En esta etapa, el compuesto (IV) se hace reaccionar con un reactivo de Vilsmeier para la conversión al compuesto (V).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

45 Un reactivo de Vilsmeier se prepara a partir de N,N-dimetilformamida y un agente de cloración (p. ej., oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, fosgeno etc.). Alternativamente, se puede usar un reactivo de Vilsmeier disponible en el mercado.

La cantidad del reactivo de Vilsmeier que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

50 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo

y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

- 5 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto así obtenido (V) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (V) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

- 10

Etapa A-4

En esta etapa, el compuesto (V) se somete a una reacción de oximación haciéndolo reaccionar con hidroxilamina o una de sus sales para la conversión al compuesto (VI).

- 15 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de un ácido o base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de hidroxilamina o una de sus sales que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (V). Como sal de hidroxilamina, se pueden usar las ilustradas como la sal del compuesto (I).

- 20 Los ejemplos del ácido que se usa incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de hidrógeno y similares.

La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, por 1 mol de compuesto (V).

- 25 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares.

- 30 La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (V).

En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

- 35

- 40 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (VI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (VI) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

- 45

Etapa A-5

En esta etapa, el compuesto (VI) se hace reaccionar con un agente deshidratante para la conversión al compuesto (VII).

- 50 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del agente deshidratante que se usa incluyen oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y similares.

La cantidad del agente deshidratante que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (VI).

5 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

15 El compuesto (VII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (VII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa A-6

En esta etapa, el compuesto (VII) se somete a una reacción de sustitución por reacción con un agente de halogenación para la conversión al compuesto (VIII).

20 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos de agente de halogenación que se usa incluyen bromo, yodo, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ácido (ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, etc.) o una base.

25 La cantidad del agente de halogenación que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (VII). La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0.000001 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (VII).

30 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

35 La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (VII).

40 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

45 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

50 El compuesto (VIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (VIII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa A-7

En esta etapa, el compuesto (VIII) se hace reaccionar con hidrazina o una de sus sales o uno de sus hidratos para la conversión al compuesto (IX).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad del hidrazina o una de sus sales o uno de sus hidratos que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (VIII).

- 5 Como la sal de hidrazina o hidrato, se usan las ilustradas como sal de compuesto (I) o hidrato.

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

15 El compuesto (IX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa A-8

- 20 En esta etapa, el compuesto (IX) se somete a una reacción de sustitución en presencia de un catalizador de metal de transición para la conversión al compuesto (X).

La reacción que usa un catalizador de metal de transición se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal [p. ej., *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, página 2457, etc.], por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base y usando, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

25 La cantidad de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (IX).

30 Los ejemplos del catalizador de metal de transición que se usa incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II)), etc., catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), o se puede usar un óxido de metal (p. ej., óxido de cobre, óxido de hierro, etc.) como un cocatalizador. Aunque la cantidad del catalizador de metal de transición que se usa varía dependiendo del tipo de catalizador, en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (IX). La cantidad del ligando o cocatalizador que se usa en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (IX).

40 Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos (p. ej., carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.).

45 La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (IX).

50 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-

55

pirrolidona, etc.), disolventes polares práticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

5 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (X) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (X) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

10 Etapa A-9

En esta etapa, el compuesto (X) se hace reaccionar con compuesto (XI) por una reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición para la conversión al compuesto (I-A).

15 La reacción que usa un catalizador de metal de transición se puede llevar a cabo por un método conocido como tal [p. ej., *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, página 2457, etc.], por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de compuesto (XI) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (X).

20 Los ejemplos de catalizador de metal de transición que se usa incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II)), etc., catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), o se puede usar un óxido de metal (p. ej., óxido de cobre, óxido de hierro, etc.) como un cocatalizador. Aunque la cantidad del catalizador de metal de transición que se usa varía dependiendo de la clase de catalizador, en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (X). La cantidad del ligando o cocatalizador que se usa en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (X).

30 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.).

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (X).

40 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetónitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares práticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

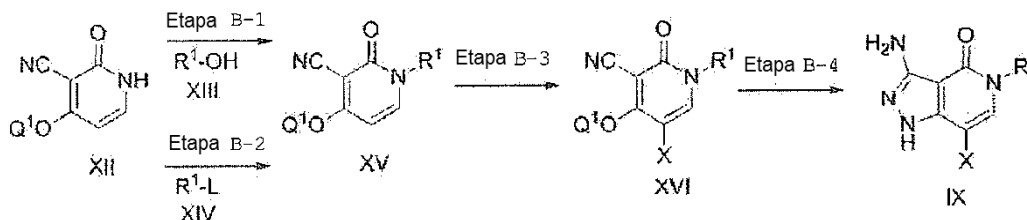
50 El compuesto (I-A) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

55 El compuesto (III), compuesto (IV), compuesto (V), compuesto (VI), compuesto (VII), compuesto (VIII), compuesto (IX), compuesto (X), y compuesto (I-A) obtenidos por el método A mencionado antes, se pueden derivatizar más sometiéndolos a varias reacciones conocidas tales, como reacciones de condensación tales como reacción de

acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

El compuesto (IX) también se puede producir por el método B mostrado a continuación.

5 Método B



en donde Q¹ es un grupo alquilo C₁₋₃, y otros símbolos son como se han definido antes.

Los ejemplos del grupo alquilo C₁₋₃ para Q¹ incluyen un grupo metilo, un grupo etilo y similares.

10 Como compuesto (XII), compuesto (XIII) y compuesto (XIV) para usar como los materiales de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

Etapa B-1

15 En esta etapa, el compuesto (XII) se hace reaccionar con compuesto (XIII) para la conversión al compuesto (XV). Esta reacción se puede llevar a cabo por un método conocido como tal, por ejemplo, el método descrito en *Synthesis* 1, 1-28, (1981) y similares, o un método análogo al mismo.

La cantidad de compuesto (XIII) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

20 Es decir, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto de fósforo orgánico y un electrófilo, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del compuesto de fósforo orgánico incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina y similares.

Los ejemplos del electrófilo incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarbonildipiperazina, azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) y similares.

25 La cantidad del compuesto de fósforo orgánico y el electrófilo que se usa es de cada uno aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con respecto al compuesto (XII).

30 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

35 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

40 El compuesto (XV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

El compuesto (XV) también se puede producir por el método mostrado en la siguiente etapa B-2.

Etapa B-2

En esta etapa, el compuesto (XII) se hace reaccionar con compuesto (XIV) para la conversión al compuesto (XV).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base y en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa. Además, se puede añadir bromuro de litio al disolvente.

La cantidad de compuesto (XIV) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

- 5 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

- 15 La cantidad del bromuro de litio que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XII).

- 20 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilsfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

- 25 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 30 El compuesto así obtenido (XV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa B-3

El compuesto (XVI) se obtiene usando el compuesto (XV) por un método similar a la etapa A-6 del método A.

Etapa B-4

El compuesto (IX) se obtiene usando el compuesto (XVI) por un método similar a la etapa A-7 del método A.

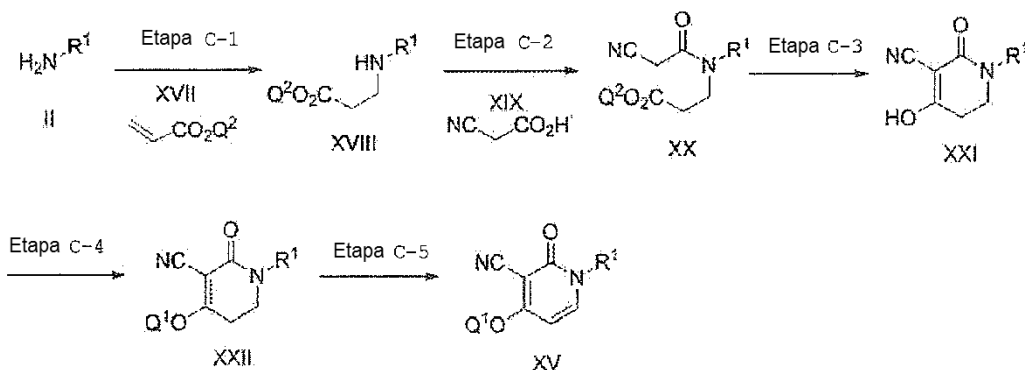
- 35 El compuesto (IX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

- 40 El compuesto (XV), compuesto (XVI) y compuesto (IX) obtenidos por el método B mencionado antes, también se pueden derivatizar más sometiéndolos a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

El compuesto (XV) también se puede producir por el método C mostrado a continuación.

45

Método C



en donde Q^2 es un grupo alquilo C_{1-3} , y otros símbolos son como se han definido antes.

Los ejemplos del grupo alquilo C_{1-3} para Q^2 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo y similares.

- 5 Como compuesto (II), compuesto (XVII) y compuesto (XIX) para usar como los materiales de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

10 Etapa C-1

En esta etapa, el compuesto (II) se hace reaccionar con compuesto (XVII), cuando sea necesario, en presencia de una base para la conversión al compuesto (XVIII).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

- 15 La cantidad de compuesto (XVII) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las aminas orgánicas tales como trietilamina y similares, sales de metales alcalinos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares.

- La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (II).

- El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

- 35 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C , preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C . El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 200 h.

- El compuesto así obtenido (XVIII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa C-2

En esta etapa, el compuesto (XVIII) se somete a una reacción de condensación con el compuesto (XIX) o un derivado reactivo del mismo para la conversión al compuesto (XX). Esta reacción se lleva a cabo por un método conocido como tal, por ejemplo, 1) un método que incluye la condensación directa del compuesto (XVIII) y el compuesto (XIX), 2) un método que incluye la reacción de un derivado reactivo del compuesto (XIX) con el compuesto (XVIII) y similares.

Los ejemplos de los derivados reactivos del compuesto (XIX) incluyen haluros de ácido (p. ej., cloruro de ácido, bromuro de ácido), imidazolida, anhídridos de ácido mixtos (p. ej., anhídrido con carbonato de metilo, carbonato de etilo, carbonato de isobutilo, etc.) y similares.

En un método que incluye la condensación directa del compuesto (XVIII) y el compuesto (XIX), esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, en presencia de una base amina orgánica, según se necesaria, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de compuesto (XIX) que se usa en general es aproximadamente 0,1 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,3 - 3 mol, por 1 mol de compuesto (XVIII).

Los ejemplos del agente de condensación incluyen agentes de condensación conocidos en el campo, por ejemplo, carbodiimida reactivos de condensación tales como diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida e hidrocioruro de las mismas y similares; reactivos de condensación de ácido fosfórico tales como 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (sinónimo, anhídrido propilfosfónico (trímero cíclico)), cianofosfato de dietilo, azidofosfato de difenilo y similares; anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico, N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y similares.

La cantidad del agente de condensación que se usa en general es aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,3 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XIX).

Cuando se usa el reactivo de condensación carbodiimida o el anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico como un agente de condensación, cuando sea necesario, la eficacia de la reacción se puede mejorar usando un promotor de la condensación adecuado (p. ej., 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida, 4-dimetilaminopiridina, etc.).

La cantidad del promotor de la condensación que se usa en general es aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,3 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XVIII).

Los ejemplos de la base amina orgánica incluyen trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina y similares.

La cantidad de la base amina orgánica que se usa en general es aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,3 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XIX).

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetónitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 200 h.

El compuesto (XX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XX) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa C-3

En esta etapa, el compuesto (XX) se convierte en el compuesto (XXI).

Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base cuando sea necesario, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de

metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XX).

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto así obtenido (XXI) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXI) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa C-4

En esta etapa, el compuesto (XXI) se hace reaccionar con un agente de alquilación para la conversión al compuesto (XXII).

Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base cuando sea necesario, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXI).

Los ejemplos del agente de alquilación que se usa incluyen sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares.

La cantidad del agente alquilante que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXI).

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XXII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXII) se puede usar para la siguiente reacción sin

aislar.

Etapa C-5

En esta etapa, el compuesto (XXII) se somete a una reacción de oxidación haciéndolo reaccionar con un agente oxidante para la conversión al compuesto (XV).

5 Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del agente de oxidación que se usa incluyen 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno agua, y Oxone (sal doble del compuesto peroximonosulfato de potasio-hidrogenosulfato de potasio-sulfato de potasio) y similares.

10 La cantidad de agente oxidante que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXII).

15 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

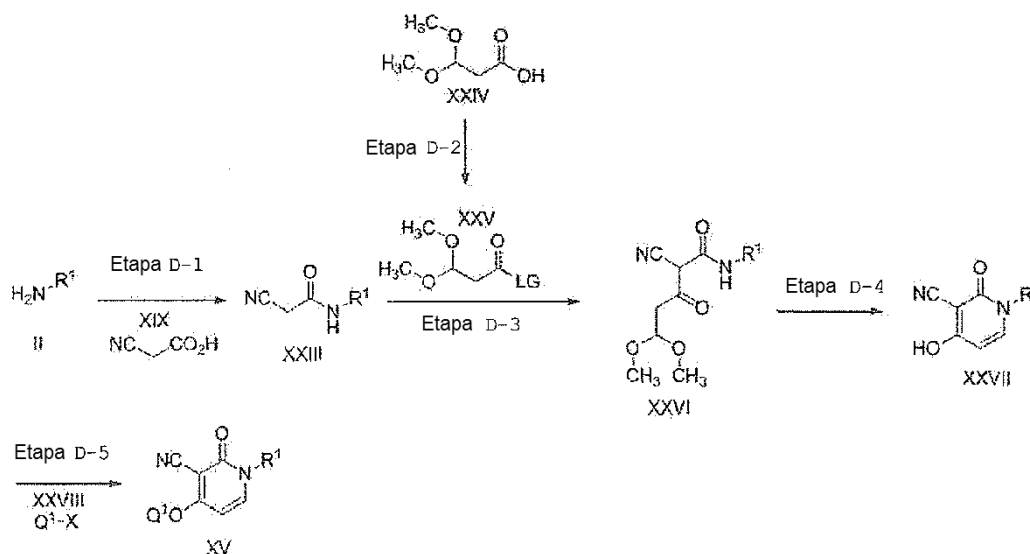
20 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

25 El compuesto (XVIII), compuesto (XX), compuesto (XXI), compuesto (XXII) y compuesto (XV) obtenidos en el método C mencionado antes, también se pueden derivatizar más sometiéndolos a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

30 El compuesto (XV) también se puede producir por el método D mostrado a continuación.

Método D



en donde LG es un grupo lábil, y otros símbolos son como se han definido antes.

35 Como compuesto (II), compuesto (XIX), compuesto (XXIV) y compuesto (XXVIII) para usar como los materiales de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede

producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

- 5 Los ejemplos del grupo lábil para LG incluyen átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y similares), un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo, un grupo imidazolilo, un grupo dietoxifosforilo, un grupo succinimido y similares, y se prefiere un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo.

- 10 El "grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo" del "grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido" para LG tiene opcionalmente de 1 a 5 (preferiblemente 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes mencionados antes. Cuando está presente una pluralidad de sustituyentes, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Etapa D-1

El compuesto (XXIII) se puede obtener usando el compuesto (II) y el compuesto (XIX) y por un método similar a la etapa C-2 del método C.

Etapa D-2

- 15 En esta etapa, el compuesto (XXIV) se hace reaccionar con un reactivo de activación de ácido carboxílico para la conversión al compuesto (XXV).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

- 20 Los ejemplos del reactivo de activación del ácido carboxílico que se usa incluyen clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de isopropilo, N,N'-carbonildiimidazol, N-hidroxisuccinimida, cianofosfato de dietilo, cloruro de oxalilo y similares.

La cantidad del reactivo de activación del ácido carboxílico que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIV).

- 25 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.
- 30

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIV).

- 35 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.
- 40

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 45 El compuesto así obtenido (XXV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa D-3

- 50 En esta etapa, el compuesto (XXIII) y el compuesto (XXV) se convierten en el compuesto (XXVI).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIII).

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La cantidad de compuesto (XXV) que se usa en general es aproximadamente 0,1 - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0.3 - 3 mol, por 1 mol de compuesto (XXIII).

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XXVI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXVI) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa D-4

En esta etapa, el compuesto (XXVI) se convierte en el compuesto (XXVII) en presencia de un ácido.

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del ácido que se usa incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético y similares, y ácidos de Lewis tales como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trietilsililo y similares.

La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXVI).

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXVI).

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general

es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XXVII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, 5
recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXVII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa D-5

En esta etapa, el compuesto (XXVII) se hace reaccionar con compuesto (XXVIII) para la conversión al compuesto (XV).

Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base, cuando sea necesario, en un disolvente que no influya 10
en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de 15
metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente 20
aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXVII).

La cantidad de compuesto (XXVIII) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente 25
aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXVII).

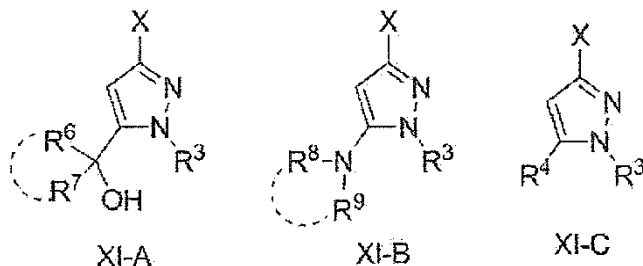
El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de 30
disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilsforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, 35
preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por 40
ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

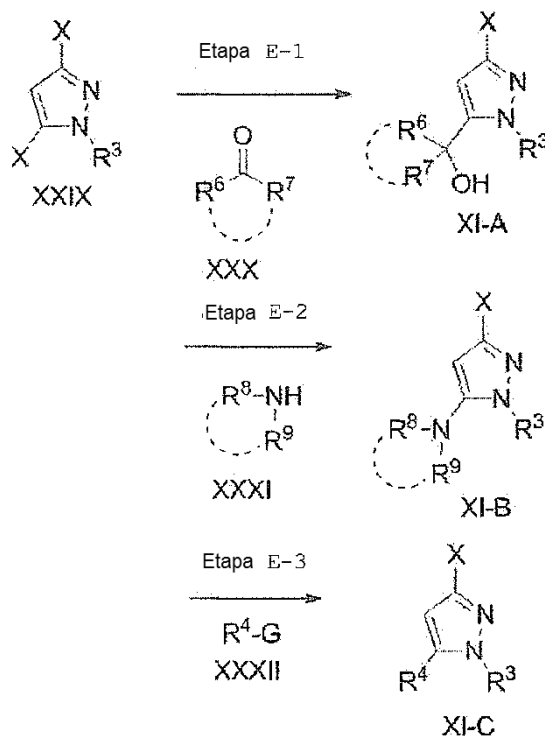
El compuesto (XXIII), compuesto (XXVI), compuesto (XXVII) y compuesto (XV) obtenidos por el método D 45
mencionado antes, también se pueden derivatizar más sometiéndolos a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

De los compuestos (XI), los compuestos representados por (XI-A), (XI-B) o (XI-C)



en donde cada símbolo es como se ha definido antes, se pueden producir por el método E mostrado a continuación, 45
o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

Método E



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

- 5 Como compuesto (XXIX) que se usa como material de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo [p. ej., documento WO 2012/030922, etc.] o un método análogo al mismo. Como compuesto (XXX), compuesto (XXXI) o compuesto (XXXII), se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo.

Etapa E-1

- 10 En esta etapa, el compuesto (XXIX) se convierte en el compuesto (XI-A) por reacción con el compuesto (XXX) en presencia de una base.

Los ejemplos de la base que se usa incluyen reactivos de litio orgánicos (p. ej., n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, etc.) y similares.

- 15 La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIX).

La cantidad de compuesto (XXX) que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIX).

- 20 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -100°C - aproximadamente 200°C , preferiblemente aproximadamente -80°C - aproximadamente 50°C . El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 25 El compuesto así obtenido (XI-A) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XI-A) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa E-2

- 30 En esta etapa, el compuesto (XXIX) se hace reaccionar con el compuesto (XXXI) para la conversión al compuesto

(XI-B). Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base, con la adición de un catalizador de metal de transición, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de compuesto (XXXI) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con respecto al compuesto (XXIX).

- 5 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con respecto al compuesto (XXIX).

- 15 Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II)), etc., catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), o se puede usar un óxido de metal (p. ej., óxido de cobre, óxido de hierro, etc.) como un cocatalizador.

- 20 Aunque la cantidad de estos catalizadores de metal de transición que se usa varía dependiendo del tipo de catalizador, en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, con respecto al compuesto (XXIX). La cantidad del ligando o cocatalizador que se usa en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, con respecto al compuesto (XXIX).

- 30 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

- 35 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 40 El compuesto (XI-B) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XI-B) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa E-3

En esta etapa, el compuesto (XXIX) se hace reaccionar con el compuesto (XXXII) por una reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición para la conversión al compuesto (XI-C).

- 45 La reacción que usa un catalizador de metal de transición se puede llevar a cabo por un método conocido como tal [p. ej., *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, página 2457, etc.], por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de compuesto (XXXII) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIX).

- 50 Los ejemplos del catalizador de metal de transición que se usa incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II)), etc., catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), o se puede usar un óxido de metal (p. ej., óxido de cobre, óxido de hierro, etc.) como un cocatalizador. Aunque la cantidad del catalizador de metal de transición que se usa varía dependiendo del tipo de catalizador, en general es

55

aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (XXIX). La cantidad del ligando o cocatalizador que se usa en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (XXIX).

5 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.).

10 La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXIX).

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

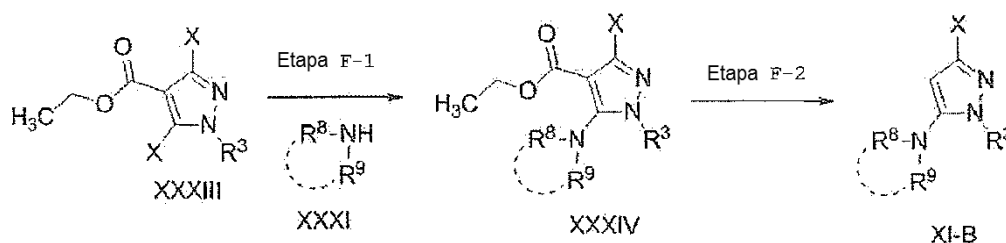
20 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XI-C) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

30 El compuesto (XI-A), compuesto (XI-B) y compuesto (XI-C) obtenidos por el método E mencionado antes, también se pueden derivatizar más sometiéndolos a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

35 El compuesto (XI-B) también se puede producir por el método F mostrado a continuación.

Método F



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

40 Como compuesto (XXXIII) o compuesto (XXXI) para usar como los materiales de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

Etapa F-1

45 En esta etapa, el compuesto (XXXIII) se hace reaccionar con compuesto (XXXI) para la conversión al compuesto (XXXIV). Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base, con la adición de un catalizador de metal de transición cuando sea necesario, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa. Puede no usarse un disolvente. Como compuesto (XXXIII) que se usa como material de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un

método conocido como tal o un método análogo al mismo [p. ej., *Synthetic Communications* (2008), 38(5), 674-683, etc.] o un método análogo al mismo.

La cantidad de compuesto (XXXI) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con respecto al compuesto (XXXIII).

- 5 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.
- 10

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con respecto al compuesto (XXXIII).

- 15 Los ejemplos del catalizador de metal de transición que se usa incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dipaladio (II)), etc., catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.), o se puede usar un óxido de metal (p. ej., óxido de cobre, óxido de hierro, etc.) como un cocatalizador.
- 20

- Aunque la cantidad de este catalizador de metal de transición que se usa varía dependiendo del tipo de catalizador, en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, con respecto al compuesto (XXXIII). La cantidad de un ligando o cocatalizador que se usa en general es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, con respecto al compuesto (XXXIII).
- 25

- El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.
- 30

- La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.
- 35

- El compuesto así obtenido (XXXIV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXXIV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.
- 40

Etapa F-2

En esta etapa, el compuesto (XXXIV) se convierte en el compuesto (XI-B).

- Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de un ácido en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa. Esta etapa también se puede llevar a cabo por hidrólisis del compuesto (XXXIV) en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa, y haciendo reaccionar el mismo con un ácido.
- 45

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, una mezcla en donde se disuelve cloruro de hidrógeno gaseoso en un disolvente orgánico tal como cloruro de hidrógeno-acetato de etilo, cloruro de hidrógeno-metanol y similares, y similares.

- La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXIV).
- 50

Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, 2,4,6-trimetilpiridina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio,

5 carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXIV).

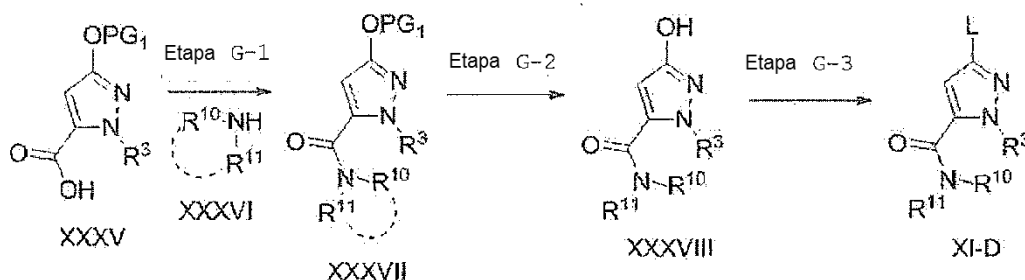
10 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

15 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

20 El compuesto así obtenido (XI-B) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XI-B) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

El compuesto (XI-D) que es el compuesto (XI) en donde R⁴ es -CONR¹⁰R¹¹ también se puede producir, por ejemplo, por el siguiente método G.

Método G



25

en donde PG₁ es un grupo protector de hidroxilo, y otros símbolos son como se han definido antes.

30 Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo para PG₁ incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (p. ej., bencilo), un grupo formilo, un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil-C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranoilo, un grupo sililo trisustituido (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alquenilo C₂₋₆ (p. ej., 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

35 Como compuesto (XXXV) para usar como el material de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal [p. ej., *Journal of Medicinal Chemistry* (2012), 55(2), 797-811., etc.] o un método análogo al mismo. Como compuesto (XXXVI), se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

40 Etapa G-1

El compuesto (XXXVII) se obtiene por un método similar al método C, etapa C-2 y usando el compuesto (XXXV) y el compuesto (XXXVI).

Etapa G-2

En esta etapa, el compuesto (XXXVII) se desprotege para producir el compuesto (XXXVIII).

Cuando PG₁ es metoximetilo, 2-tetrahidropiraniolo o etoxietilo, la etapa se lleva a cabo en presencia de un ácido en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

5 Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y similares; solución de cloruro de hidrógeno-metanol y solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo en donde cloruro de hidrógeno se disuelve en metanol, acetato de etilo y similares, y similares.

La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con respecto al compuesto (XXXVII).

10 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

15 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

20 Cuando PG₁ es bencilo o p-metoxibencilo, por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador metálico tal como paladio-carbón, negro de paladio, cloruro de paladio, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney, cobalto Raney y similares y una fuente de hidrógeno, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad del catalizador metálico que se usa es aproximadamente 0,001 mol - aproximadamente 1000 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 100 mol, con respecto al compuesto (XXXVII).

25 Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, sal de amina de ácido fórmico, sal de ácido fosfínico, hidrazina y similares.

30 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

35 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

40 El compuesto (XXXVIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XXXVIII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa G-3

En esta etapa, el compuesto (XXXVIII) se convierte en el compuesto (XI-D).

45 Cuando L es un grupo trifluorometanosulfonilo, por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo haciendo reaccionar anhídrido trifluorometanosulfónico, N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) o similares, en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

50 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol-aproximadamente 100 mol, preferiblemente

aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII).

La cantidad de anhídrido trifluorometanosulfónico, N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) y similares que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII).

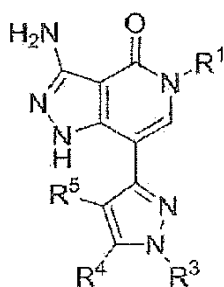
- 5 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, N-metil-2-pirrolidona, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.), acetato de etilo, y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 15 El compuesto (XI-D) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XI-D) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

- 20 El compuesto (XXXVII), compuesto (XXXVIII), compuesto (XI-D) obtenidos por método G mencionado antes, y el compuesto de partida (XXXV) también se pueden derivatizar más sometidos a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación, transposición de Curtius y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

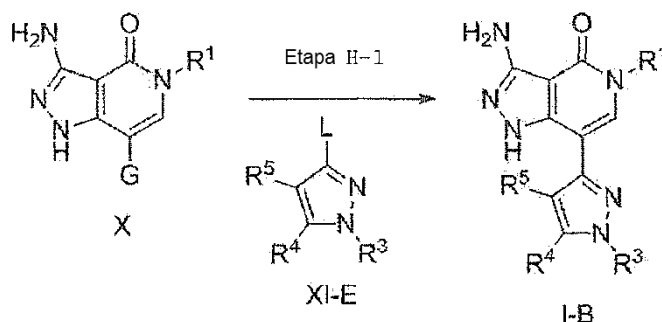
De los compuestos (I), un compuesto representado por la fórmula (I-B)



25 I-B

en donde cada símbolo es como se ha definido antes (en lo sucesivo abreviado como compuesto (I-B)) se puede producir por el método H mostrado a continuación, o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

- 30 Método H



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

Como compuesto (X) para usar como el material de partida en este método, también se puede producir por un método similar al método A, o un método conocido como tal. Como compuesto (XI-E), se puede usar directamente

un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

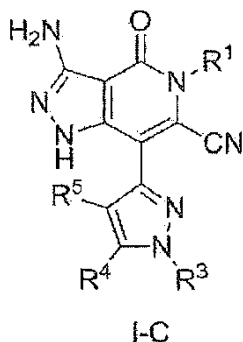
Etapa H-1

- 5 El compuesto (I-B) se obtiene por un método similar al método A, etapa A-9, y usando el compuesto (X) y el compuesto (XI-E).

El compuesto así obtenido (I-B) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

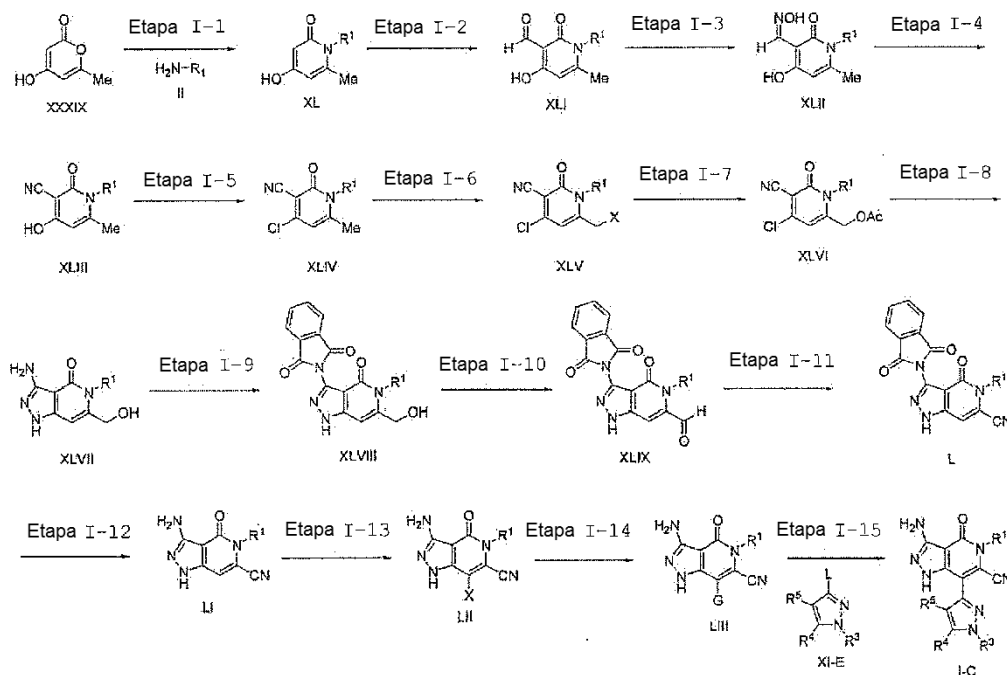
- 10 El compuesto (I-B) obtenido por el método H mencionado antes, también se puede derivatizar más sometiendo a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

- 15 De los compuestos (I), un compuesto representado por la fórmula (I-C)



- 20 en donde cada símbolo es como se ha definido antes (en lo sucesivo abreviado como compuesto (I-C)) se puede producir por el método I mostrado a continuación, o un método análogo al mismo. En cada etapa de los siguientes métodos de producción, el compuesto de partida puede estar en forma de una sal, y como dicha sal, se usan las ilustradas como la sal del compuesto (I).

Método I



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

Como compuesto (XXXIX) y compuesto (II) para usar como los materiales de partida en este método, se puede usar directamente un producto disponible en el mercado, o también se puede producir por un método conocido como tal o un método análogo al mismo

Etapa I-1

- 5 En esta etapa, el compuesto (XXXIX) se hace reaccionar con el compuesto (II) para la conversión al compuesto (XL).

Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base, cuando sea necesario, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

- 10 La cantidad de compuesto (II) que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXIX).

- 15 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.).

- 20 La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXIX).

- 25 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 200°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 30 El compuesto (XL) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XL) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-2

- 35 En esta etapa, el compuesto (XL) se hace reaccionar con un agente de formilación para la conversión al compuesto (XLI).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del agente de formilación que se usa incluyen cloroformo, reactivo de Vilsmeier y similares.

- 40 El reactivo de Vilsmeier se prepara a partir de N,N-dimetilformamida y un agente de cloración (p. ej., oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, fosgeno, etc.). Alternativamente, se puede usar un reactivo de Vilsmeier disponible en el mercado.

La cantidad del agente de formilación que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XL).

- 45 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.).
- 50

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XL).

5 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

15 El compuesto así obtenido (XLI) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLI) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-3

En esta etapa, el compuesto (XLI) se somete a una reacción de oximación por reacción con hidroxilamina o una de sus sales para la conversión al compuesto (XLII).

20 Esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de un ácido o base, según sea necesario, y en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de hidroxilamina o una de sus sales que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLI).

Los ejemplos del ácido que se usa incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de hidrógeno y similares.

25 La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (XLI).

30 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) y similares. De estas, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como acetato de sodio, acetato de potasio y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLI).

35 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.

40 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

45 El compuesto así obtenido (XLII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-4

50 En esta etapa, el compuesto (XLII) se hace reaccionar con un agente de deshidratación para la conversión al compuesto (XLIII).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del agente de deshidratación que se usa incluyen ácido acético, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y similares.

La cantidad del agente deshidratante que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (XLII).

5 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y una mezcla de los mismos.

10 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

15 El compuesto así obtenido (XLIII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLIII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-5

En esta etapa, el compuesto (XLIII) se hace reaccionar con un reactivo de Vilsmeier para la conversión al compuesto (XLIV).

20 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

El reactivo de Vilsmeier se prepara a partir de N,N-dimetilformamida y un agente de cloración (p. ej., oxiclورو de fósforo, pentaclورو de fósforo, fosgeno, etc.). Alternativamente, se puede usar un reactivo de Vilsmeier disponible en el mercado.

25 La cantidad de reactivo de Vilsmeier que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLIII).

30 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

35 El compuesto (XLIV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLIV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-6

40 En esta etapa, el compuesto (XLIV) se somete a una reacción de sustitución por reacción con un agente de halogenación para la conversión al compuesto (XLV).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de un iniciador de radicales, en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

45 Los ejemplos del agente de halogenación que se usa incluyen cloro, bromo, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares.

La cantidad del agente de halogenación que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (XLIV).

Los ejemplos del iniciador de radicales que se usa incluyen azobis(isobutironitrilo) y similares.

50 La cantidad del iniciador de radicales que se usa es aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 10 mol por 1 mol de compuesto (XLIV).

- En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.
- La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.
- El compuesto (XLV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLV) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.
- Etapa I-7**
- En esta etapa, el compuesto (XLV) se hace reaccionar con una sal de acetato de metal alcalino para la conversión al compuesto (XLVI).
- Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.
- Los ejemplos de la sal de acetato de metal alcalino que se usa incluyen acetato de sodio, acetato de potasio y similares.
- La cantidad de la sal de acetato de metal alcalino que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (XLV).
- En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.
- La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.
- El compuesto (XLVI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLVI) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.
- Etapa I-8**
- En esta etapa, el compuesto (XLVI) se hace reaccionar con hidrazina o una de sus sales para la conversión al compuesto (XLVII).
- Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.
- La cantidad de hidrazina o una de sus sales que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (XLVI).
- El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.
- La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

El compuesto (XLVII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLVII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

5 Etapa I-9

En esta etapa, el compuesto (XLVII) se hace reaccionar con anhídrido ftálico para la conversión al compuesto (XLVIII).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

10 La cantidad de anhídrido ftálico que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLVII).

15 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

20 El compuesto (XLVIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLVIII) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-10

25 En esta etapa, el compuesto (XLVIII) se somete a una reacción de oxidación haciéndolo reaccionar con un agente oxidante para la conversión al compuesto (XLIX).

Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

30 Los ejemplos del agente oxidante que se usa incluyen peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, Oxone (marca registrada), periodinano de Dess-Martin, dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares. De estos, se prefieren el ácido m-cloroperbenzoico, Oxone (marca registrada), periodinano de Dess-Martin.

La cantidad del agente oxidante que se usa es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLVIII).

35 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.

40 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 100°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

45 El compuesto así obtenido (XLIX) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (XLIX) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-11

En esta etapa, el compuesto (XLIX) se hace reaccionar con un agente de cianación para la conversión al compuesto (L).

50 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

Los ejemplos del agente de cianación que se usa incluyen 2,2,2-trifluoro-N-(2,2,2-trifluoroacetoxi)acetamida y similares.

La cantidad del agente de cianación que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLIX).

- 5 Los ejemplos de la base que se usa incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.),
- 10 alcóxidos de metal alcalino (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., disilazida de litio, disilazida de sodio, disilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad de la base que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XLIX).

- 15 En esta etapa, el disolvente no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y una mezcla de los mismos.
- 20 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 25 El compuesto (L) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. El compuesto (L) se puede usar para la siguiente reacción sin aislar.

Etapa I-12

En esta etapa, el compuesto (L) se hace reaccionar con hidrazina o una de sus sales para la conversión al compuesto (LI).

- 30 Cuando sea necesario, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que no influya en la reacción de forma adversa.

La cantidad de hidrazina o una de sus sales que se usa es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol por 1 mol de compuesto (L).

- 35 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción avance. Los ejemplos de disolventes incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), disolventes polares próticos (p. ej., agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-2-propanol, etc.) y una mezcla de los mismos.

- 40 La temperatura de reacción en esta etapa en general es aproximadamente -50°C - aproximadamente 200°C, preferiblemente aproximadamente -10°C - aproximadamente 150°C. El tiempo de reacción en esta etapa en general es aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h.

- 45 El compuesto (LI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa I-13

El compuesto (LII) se obtiene por un método similar al método A, etapa A-6, y usando el compuesto (LI).

Etapa I-14

El compuesto (LIII) se obtiene por un método similar al método A, etapa A-8, y usando el compuesto (LII).

Etapa I-15

El compuesto (I-C) se obtiene por un método similar al método A, etapa A-9, y usando el compuesto (LIII) y el compuesto (XI-E).

5 El compuesto (XL), compuesto (XLI), compuesto (XLII), compuesto (XLIII), compuesto (XLIV), compuesto (XLV), compuesto (XLVI), compuesto (XLVII), compuesto (XLVIII), compuesto (XLIX), compuesto (L), compuesto (LI), compuesto (LII), compuesto (LIII), compuesto (I-C) obtenidos por el método I mencionado antes, también se pueden derivatizar más sometiéndolos a varias reacciones conocidas tales como reacciones de condensación tales como reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de amidación y similares, o reacción de oxidación, reacción de reducción, hidrólisis, reacción de deshidratación y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con un método conocido como tal.

10 Los compuestos de la presente invención obtenidos por los métodos de producción mencionados antes se pueden aislar y purificar por un medio conocido tal como concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Cada compuesto de partida usado para los métodos de producción mencionados antes se puede aislar y purificar por un medio similar a los mencionados antes. Por otro lado, estos materiales de partida se pueden usar directamente como los materiales de partida para la siguiente etapa como una mezcla de reacción sin aislamiento.

15 El compuesto (I) producido por dicho método se puede aislar y purificar por un medio de separación típico, tal como recristalización, destilación, cromatografía, y similares.

20 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, estos también están abarcados en el compuesto (I), y se pueden obtener como un solo producto de acuerdo con métodos de síntesis y separación conocidos como tales (p. ej., concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un isómero óptico resulto a partir de este compuesto también está abarcado en el compuesto (I).

25 El isómero óptico se puede producir por un método conocido como tal. Para ser específico, se usa un compuesto intermedio sintético ópticamente activo, o el producto racemato final se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido como tal, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

30 Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (p. ej., ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.), que se separa por un método de recristalización fraccionada, y si se desea, se obtiene un isómero óptico libre por una etapa de neutralización.

2) Método de columna quiral

35 Un método en donde un racemato o una sal del mismo, se aplica a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), CHIRAL series (fabricada por Daicel Corporation) y similares, y se desarrolla con agua, diferentes tampones (p. ej., tampón de fosfato, etc.) y disolventes orgánicos (p. ej., etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) solos o en mezcla para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se usa una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares para permitir la separación.

3) Método de diastereoisómeros

45 Un método en donde una mezcla racémica se prepara en una mezcla de diastereoisómeros por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se convierte en una sola sustancia por un medio de separación típico (p. ej., un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares, para separar un resto de reactivo ópticamente activo, de modo que se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene hidroxilo, o amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (p. ej., MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc.) y similares, se someten a reacción de condensación para dar diastereoisómeros en forma de éster o en forma de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo ácido carboxílico, este compuesto y un reactivo amina o alcohol ópticamente activo se someten a reacción de condensación para dar diastereoisómeros en la forma de amida o en la forma de éster, respectivamente. El diastereoisómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original por hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

55

El compuesto (I) puede ser un cristal.

El cristal del compuesto (I) se puede producir por cristalización del compuesto (I) por un método de cristalización conocido como tal.

5 Los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir de fundidos, y similares.

10 La "cristalización de una disolución" típicamente es un método de desplazamiento de un estado no saturado o un estado supersaturado variando factores implicados en la solubilidad de los compuestos (composición del disolvente, pH, temperatura, fuerza iónica, estado de oxidorreducción, etc.) o la cantidad del disolvente. Para ser específicos, por ejemplo, se pueden mencionar un método por concentración, un método por enfriamiento, un método por reacción (un método por difusión, un método por electrolisis), un método por crecimiento hidrotérmico, un método por flujo, y similares. Los ejemplos del disolvente que se usa incluyen hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (p. ej., hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), cetonas (p. ej., acetona, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos disolventes se usan solos o en una combinación de dos clases o más en una relación adecuada (p. ej., 1:1 a 1:100 (una relación en volumen)). Cuando sea necesario, también se puede usar un cristal semilla.

20 La "cristalización a partir de vapor" es, por ejemplo, un método por evaporación (un método por tubo sellado, un método por corriente de gas), un método por reacción en fase gaseosa, un método por transporte químico, y similares.

25 La "cristalización a partir de los fundidos" es, por ejemplo, un método por congelación normal (un método de Czochralski, un método por gradiente de temperatura y un método de Bridgman), un método por fusión de zona (un método de nivelación de zona o un método de zona flotante), un método de crecimiento especial (un método VLS y un método por epitaxia en fase líquida), y similares.

Los ejemplos preferidos del método de cristalización incluyen un método de disolver el compuesto (I) o una de sus sales en un disolvente adecuado (p. ej., alcoholes tales como metanol, etanol, etc., etc.) a una temperatura de 20 a 120°C, y enfriamiento de la solución resultante a una temperatura no superior que la temperatura de disolución (p. ej., de 0 a 50°C, preferiblemente de 0 a 20°C) y similares.

30 Los cristales así obtenidos de la presente invención se pueden aislar, por ejemplo, por filtración y similares.

Como un método de análisis del cristal obtenido, en general es un método de análisis de cristales que usa difracción de rayos X de polvo. Los ejemplos del método para determinar la orientación de cristales incluyen un método mecánico, un método óptico, y similares.

35 El cristal del compuesto (I) obtenido por los métodos de producción mencionados antes (en lo sucesivo abreviado como "el cristal de la presente invención") tiene una alta pureza, alta calidad, baja higroscopicidad, no se altera incluso después de conservación a largo plazo en condiciones generales, y es extremadamente excelente en estabilidad. También es excelente en las propiedades biológicas (p. ej., cinética in vivo (absorción, distribución, metabolismo, excreción), eficacia de expresión, etc.) y extremadamente útil como un medicamento.

40 En la presente memoria descriptiva, la rotación específica ($[\alpha_D]$) significa, por ejemplo, una rotación específica medida usando un polarímetro (JASCO, medida por el polarímetro P-1030 (N° AP-2)), y similares.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión se mide, por ejemplo, mediante un aparato de micro punto de fusión (Yanaco, MP-500D) o aparato de DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR 6000), y similares.

45 El compuesto (I) se puede usar como un profármaco. El profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, el ácido gástrico, y similares, en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis enzimáticas y similares; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis y similares, debido al ácido gástrico, y similares.

Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen

50 (1) un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etoxicarbonilación, terc-butoxicarbonilación, acetilación o ciclopropilcarbonilación, y similares);

(2) un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (p. ej., a un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación, y similares);

5 (3) un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloimetilo, esterificación de etoxycarboniloetil, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoleno-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación, y similares), y similares. Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido como tal.

10 El fármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I) y un fármaco del mismo a veces se abrevian de forma colectiva como "el compuesto de la presente invención".

15 El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato.

El compuesto (I) también abarca un compuesto marcado con un isótopo (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , etc.) y similares.

El compuesto (I) también abarca una forma de conversión de deuterio en donde el ^1H se convierte en $^2\text{H(D)}$.

El compuesto (I) también abarca un tautómero del mismo.

20 El compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal del mismo. El cocrystal o una sal del mismo significa una sustancia cristalina constituida por dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada uno con diferentes propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad, etc.). El cocrystal o una sal del mismo, se pueden preparar de acuerdo con un método de cocrystalización conocido como tal.

El compuesto (I) también se puede usar como un trazador de PET.

25 Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una excelente acción inhibidora de JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), también es útil como medicamentos seguros basado en dicha acción.

30 Puesto que el compuesto de la presente invención también tiene acción inhibidora de IFN- α , acción inhibidora de IFN- β , inhibidora de IFN- γ , inhibidora de IL-2, inhibidora de IL-4, inhibidora de IL-7, inhibidora de IL-15, inhibidora de IL-21, acción inhibidora de IL-6, inhibidora de OSM, acción inhibidora de IL-10, acción inhibidora de IL-19, acción inhibidora de IL-20, acción inhibidora de IL-22, acción inhibidora de IL-28, acción inhibidora de IL-29, acción inhibidora de IL-12, y/o acción inhibidora de IL-23 (preferiblemente, acción inhibidora de IL-23), también es útil como un medicamento seguro basado en dichas acciones.

35 Por ejemplo, el medicamento de la presente invención que contiene el compuesto de la presente invención se puede usar para un mamífero (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.) como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades asociadas con JAK, más específicamente, las enfermedades descritas a continuación en (1) - (5).

40 (1) enfermedades inflamatorias (p. ej., pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad ósea inflamatoria, sarcoidosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, hepatitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), inflamación postoperatoria o posttraumática, neumonía, nefritis, meningitis, cistitis, faringolaringitis, lesión de la mucosa gástrica, meningitis, espondilitis, artritis, dermatitis, neumonía crónica, bronquitis, infarto pulmonar, silicosis, sarcoidosis pulmonar, nefropatía diabética, uveítis, hidradenitis supurativa, etc.)

45 (2) enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, etc.), síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, enfermedad de Castleman, espondiloartritis anquilopoyética, polimiositis, dermatomiositis (DM), poliarteritis nodosa (PN), enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), esclerodermia, lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes tipo I, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Addison, inmunorrespuesta anormal, artritis, dermatitis, radiodermatitis, cirrosis biliar primaria, etc.),

(3) enfermedad degenerativa osteoarticular (p. ej., artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, etc.),

(4) enfermedades neoplásicas [p. ej., tumor maligno, angiogénesis en glaucoma, hemangioma infantil, mieloma

múltiple, sarcoma crónico, mieloma múltiple, melanoma con metástasis, sarcoma de Kaposi, proliferación vascular, caquexia, metástasis del cáncer de mama, cáncer (p. ej., cáncer de colon (p. ej., cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no polipósico hereditario, tumor estromal gastrointestinal etc.), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, mesotelioma maligno, etc.), mesotelioma, cáncer de páncreas (p. ej., cáncer de conducto pancreático, etc.), cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, etc.), cáncer de mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio, etc.), cáncer de ovario (p. ej., carcinoma epitelial de ovarios, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales ováricas, tumor ovárico de bajo potencial maligno, etc.), cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas, etc.), cáncer de hígado (p. ej., cáncer de hígado primario, cáncer de vías biliares extrahepáticas, etc.), cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma de tiroides medular, etc.), cáncer de riñón (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de células transicionales en riñón y conducto urinario, etc.), cáncer uterino, tumor cerebral (p. ej., astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, etc.), melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer hematológico, y similares, incluyendo mieloma múltiple, adenoma hipofisario, glioma, schwannoma acústico, retinoblastoma, cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de lengua, timoma, cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de colon, cáncer rectal, hepatoma, tumor endocrino pancreático, cáncer de vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de pene, cáncer de conducto urinario, tumor de testículo, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, sarcoma de útero, enfermedad colónica, cáncer vaginal, cáncer de piel, micosis fungoide, tumor de células basales, sarcoma de tejidos blandos, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, síndrome mielodisplásico, leucemia de células T del adulto, enfermedad proliferativa de la médula ósea crónica, tumor endocrino pancreático, histiocitoma fibroso, leiomioma, leiomioma, leiomioma, leiomioma, cáncer de origen primario desconocido), leucemia (p. ej., leucemia aguda (p. ej., leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, etc.), leucemia crónica (p. ej., leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, etc.), síndrome mielodisplásico, etc.), sarcoma del útero (p. ej., tumor mesodérmico mixto, leiomioma, leiomioma, leiomioma, tumor del estroma endometrial, etc.), mielofibrosis y similares],

(5) enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer (p. ej., demencia de tipo Alzheimer)).

El medicamento de la presente invención se puede usar preferiblemente como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedad articular y ósea degenerativa, enfermedad del sistema nervioso central o enfermedad neoplásica, más preferiblemente, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino (preferiblemente, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), artritis reumatoide, psoriasis, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer (preferiblemente, demencia de tipo Alzheimer), enfermedad de Castleman, leucemia, leiomioma, leiomioma, leiomioma, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia o mielofibrosis.

Aquí, la "profilaxis" mencionada antes de una enfermedad significa, por ejemplo, la administración de un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención a pacientes que se espera que tengan un riesgo alto de comienzo debido a algunos factores relacionados con la enfermedad, pero que no han desarrollado la enfermedad, o pacientes que han desarrollado la enfermedad, pero no tienen un síntoma subjetivo, o la administración de un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención a pacientes que temen presentar recurrencia de la enfermedad después del tratamiento de la enfermedad.

El medicamento de la presente invención es excelente en la cinética in vivo (p. ej., semivida del fármaco en el plasma), muestra toxicidad baja (p. ej., inhibición de HERG, inhibición de CYP, inducción de CYP), y muestra reducción de citotoxicidad, reducción de efectos secundarios basados en la mejora de la selectividad en JAK y reducción de la interacción con fármacos. El compuesto de la presente invención se puede usar directamente como un medicamento, o como el medicamento de la presente invención, produciendo una composición farmacéutica mezclando con un vehículo farmacéuticamente aceptable por un medio conocido como tal y en general usado en un método de producción de preparaciones farmacéuticas. El medicamento de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral de forma segura a mamíferos (p. ej., seres humanos, monos, vacas, caballos, cerdos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, ovejas y cabras).

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar de forma segura solo o mezclando con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con un método conocido como tal (p. ej., el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.) como el método de producción de una preparación farmacéutica, y en forma, por ejemplo, de comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido que se disgrega por vía oral, bucal, etc.), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), pastilla para chupar, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (p. ej., preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (p. ej., película que se disgrega por vía oral, película adhesiva de la mucosa oral), inyección (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, crema, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio (p. ej., supositorio rectal, supositorio vaginal), pelet, preparación nasal, preparación pulmonar (sustancia inhalante), colirio y similares, administraciones vía oral o parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarectal,

intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en la cercanía del tumor y administración directa en la lesión).

5 El contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención es aproximadamente de 0,01 a 100% en peso del medicamento entero. La dosis varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad y similar. Por ejemplo, para administración oral a pacientes (peso corporal de aproximadamente 60 kg) con artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Castleman, leucemia, leiomioma uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis o similares, se puede administrar aproximadamente 0,01 mg/kg peso corporal - aproximadamente 500 mg/kg peso corporal, preferiblemente aproximadamente 0,1 mg/kg peso corporal - aproximadamente 50 mg/kg peso corporal, más preferiblemente aproximadamente 1 mg/kg peso corporal - aproximadamente 30 mg/kg peso corporal de un principio activo (forma libre del compuesto (I)) de una a varias porciones al día.

15 El vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede usar para la producción del medicamento de la presente invención, se puede ilustrar por varios materiales vehículos orgánicos o inorgánicos que se usan convencionalmente como materiales de preparación, por ejemplo, excipiente, lubricante, agente aglutinante y disgregante para preparaciones sólidas; o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, agente de tamponamiento, agente calmante, y similares, para preparaciones líquidas. Además, cuando sea necesario, también se pueden usar aditivos habituales tales como conservante, agente oxidante, colorante, agente edulcorante, agente adsorbente, agente humectante, y similares, como adecuados en una cantidad adecuada.

20 Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanco, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, y similares.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

25 Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y similares.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilalmidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa, y similares.

Los ejemplos de disolventes incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

30 Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

35 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil-trietanolamina, lauril-sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monoestearato de glicerina, y similares; polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares; y similares.

Los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, y similares.

Los ejemplos del agente de tamponamiento incluyen soluciones tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, y similares.

Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico, y similares.

40 Los ejemplos del conservante incluyen parahidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos del agente antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.

45 Para la profilaxis o tratamiento de diferentes enfermedades, el compuesto de la presente invención también se puede usar junto con otros medicamentos. En lo sucesivo, un medicamento para usar cuando el compuesto de la presente invención se usa junto con otro fármaco se denomina "el agente de combinación de la presente invención"

50 Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención se usa como un inhibidor de la familia de JAK, un inhibidor de IFN- α , un inhibidor de IFN- β , un inhibidor de IFN- γ , un inhibidor de IL-2, un inhibidor de IL-4, un inhibidor de IL-7, un inhibidor de IL-15, un inhibidor de IL-21, un inhibidor de IL-6, un inhibidor de OSM, un inhibidor de IL-10, un inhibidor de IL-19, un inhibidor de IL-20, un inhibidor de IL-22, un inhibidor de IL-28, un inhibidor de IL-29, un inhibidor de IL-12, y/o un inhibidor de IL-23, se puede usar en combinación con los siguientes fármacos.

(1) fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE)

(i) AINE clásicos

5 alcofenac, aceclofenac, sulindac, tolmetin, etodolac, fenoprofeno, ácido tiaprofénico, ácido meclofenámico, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, nabumetón, acetaminofeno, fenacetina, etenzamida, sulpirina, antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenaco de sodio, loxoprofeno de sodio, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno, floctafenina, piroxicam, epirizol, hidroclicloruro de tiaramida, zaltoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostat, ulinastatina, colchicina, probenecid, sulfpirazona, benzbromarona, alopurinol, aurotiomalato de sodio, hialuronato de sodio, salicilato de sodio, hidroclicloruro de morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, oximorfona, o una de sus sales, y similares.

10

(ii) inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor selectivo de COX-1, inhibidor selectivo de COX-2, etc.)

derivados del ácido salicílico (p. ej., celecoxib, aspirina), etoricoxib, valdecoxib, diclofenaco, indometacina, loxoprofeno, y similares.

(iii) AINE liberadores de óxido nítrico.

15 (iv) inhibidor de JAK

tofacitinib, ruxolitinib y similares.

(2) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD)

(i) preparación de oro

auranofina y similares.

20 (ii) penicilamina

D-penicilamina.

(iii) preparación de ácido aminosalicílico

sulfasalazina, mesalamina, olsalazina, balsalazida.

(iv) fármaco antimalárico

25 cloroquina y similares.

(v) inhibidor de la síntesis de pirimidina

leflunomida y similares.

(vi) prograf

(3) fármaco anticitoquina

30 (I) fármaco proteínico

(i) inhibidor de TNF

etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, PASSTNF- α , proteína de unión a TNF- α al receptor de TNF- α soluble, anticuerpos anti-TNF- α , y similares.

(ii) inhibidor de interleuquina-1

35 anakinra (antagonista del receptor de interleuquina-1), receptor de interleuquina-1 soluble, y similares.

(iii) inhibidor de interleuquina-6

tocilizumab (anticuerpo anti-receptor de interleuquina-6), anticuerpo anti-interleuquina-6, y similares.

(iv) fármaco de interleuquina-10

interleuquina-10, y similares.

40 (v) inhibidor de interleuquina-12/23

ustekinumab, briakinumab (anticuerpo anti-interleuquina-12/23), y similares.

- (II) fármacos no proteínicos
- (i) inhibidor de MAPK
BMS-582949, y similares.
- (ii) modulador de genes
- 5 inhibidor de la molécula implicada en la transducción de señal, tal como NF- κ , NF- κ B, IKK-1, IKK-2, AP-1 y similares, y similares.
- (iii) inhibidor de la producción de citoquinas
iguratimod, tetomilast, y similares.
- (iv) inhibidor de la enzima convertidora de TNF- α
- 10 (v) inhibidor de la enzima convertidora de interleuquina-1 β
VX-765 y similares.
- (vi) antagonista de interleuquina-6
HMPL-004 y similares.
- (vii) inhibidor de interleuquina-8
- 15 antagonista de IL-8, antagonista de CXCR1 y CXCR2, reparixina y similares.
- (viii) antagonista de quimioquinas
antagonista de CCR9 (CCX-282, CCX-025), antagonista de MCP-1 y similares.
- (ix) antagonista del receptor de interleuquina-2
denileukina, diftiox y similares.
- 20 (x) vacunas terapéuticas
vacuna de TNF- α y similares.
- (xi) fármaco de tratamiento génico
fármacos de tratamiento génico dirigidos a promover la expresión del gen que tiene una acción antiinflamatoria tal como de interleuquina-4, interleuquina-10, receptor de interleuquina-1 soluble, receptor de TNF- α soluble, y similares.
- 25 (xii) compuestos antiparalelos
ISIS 104838, y similares.
- (4) inhibidor de integrina
natalizumab, vedolizumab, AJM300, TRK-170, E-6007, y similares.
- 30 (5) inmunomodulador (inmunosupresor)
metotrexato, ciclofosfamida, MX-68, dihidrocloruro de atiprimod, BMS-188667, CKD-461, rimexolona, ciclosporina, tacrolimus, gusperimus, azatiopurina, suero antilinfocito, inmunoglobulina normal sulfonada liofilizada, eritropoyetina, factor estimulador de colonas, interleuquina, interferón, y similares.
- (6) esteroide
- 35 dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, predonisolona, metilpredonisolona, acetato de cortisona, hidrocortisona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, estriol, y similares.
- (7) inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
enalapril, captopril, ramipril, lisinopril, cilazapril, perindopril, y similares.

- (8) antagonista del receptor de angiotensina II
candesartán, cilexetil (TCV-116), valsartán, irbesartán, olmesartán, eprosartán, y similares.
- (9) fármaco diurético
hidroclorotiazida, espironolactona, furosemida, indapamida, bendrofluazida, ciclopentiazida, y similares.
- 5 (10) fármaco cardiotónico
digoxina, dobutamina, y similares.
- (11) antagonista del receptor β
carvedilol, metoprolol, atenolol, y similares.
- (12) sensibilizador de Ca
- 10 MCC-135, y similares.
- (13) antagonista del canal de Ca
nifedipina, diltiazem, verapamil, y similares.
- (14) fármaco antiplaquetas, anticoagulador
heparina, aspirina, warfarina, y similares.
- 15 (15) inhibidor de HMG-CoA reductasa
atorvastatina, simvastatina, y similares.
- (16) contraceptivo
- (i) hormona sexual o derivado de la misma
gestágeno o uno de sus derivados (progesterona, 17 α -hidroxi-progesterona, medroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona, enantato de noretisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, levonorgestrel, norgestrel, diacetato de etinodiol, desogestrel, norgestimato, gestodeno, progestina, etonogestrel, drospirenona, dienogest, trimegestona, nestorona, acetato de clormadinona, mifepristona, acetato de nomegestrol, Org-30659, TX-525, EMM-310525) o un agente de combinación de un gestágeno o un derivado del mismo y un estrógeno o un derivado del mismo (estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, dipropionato de estradiol, enantato de estradiol, hexahidrobencato de estradiol, fenilpropionato de estradiol, undecanoato de estradiol, valerato de estradiol, estrona, etinilestradiol, mestranol), y similares.
- 20 (ii) antiestrógeno
ormeloxifeno, mifepristona, Org-33628, y similares.
- (iii) espermatocida
- 30 ushercell, y similares.
- (17) otros
- (i) inhibidores de linfocitos T
- (ii) inhibidor de monofosfato de inosina dehidrogenasa (IMPDH)
micofenolato de mofetil, y similares.
- 35 (iii) inhibidor de moléculas de adhesión
ISIS-2302, inhibidor selectina ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1, y similares.
- (iv) talidomida
- (v) inhibidor de catepsina
- (vi) inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP)
- 40 V-85546, y similares.

- (vii) inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- (viii) inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH)
- (ix) inhibidor de fosfodiesterasa IV (PDE IV)
roflumilast, CG-1088, y similares.
- 5 (x) inhibidor de fosfolipasa A₂
(xi) inhibidor de iNOS
VAS-203, y similares.
(xii) fármaco estimulador de microtúbulos
paclitaxel, y similares.
- 10 (xiii) inhibidor de microtúbulos
reumacon, y similares.
(xiv) antagonista de MHC clase II
(xv) agonista de prostaciclina
iloprost, y similares.
- 15 (xvi) antagonista de CD4
zanolimumab, y similares.
(xvii) antagonista de CD23
(xviii) antagonista del receptor de LTB4
DW-1305, y similares.
- 20 (xix) inhibidor de 5-lipoxigenasa
zileuton, y similares.
(xx) inhibidor de colinesterasa
galantamina, y similares.
(xxi) inhibidor de tirosina quinasa
- 25 inhibidor de TYK2 (WO 2010/142752), y similares.
(xxii) inhibidor de catepsina B
(xxiii) inhibidor de adenosina desaminasa
pentostatina, y similares.
(xxiv) estimulador de osteogénesis
- 30 (xxv) inhibidor de dipeptidilpeptidasa
(xxvi) agonista de colágeno
(xxvii) crema de capsaicina
(xxviii) derivado de ácido hialurónico
synvisc (hylan G-F 20), orthovisc, y similares.
- 35 (xxix) sulfato de glucosamina
(xxx) amiprilosa

(xxxi) inhibidor de CD-20

rituximab, ibritumomab, tositumomab, ofatumumab, y similares.

(xxxii) inhibidor de BAFF

belimumab, tabalumab, atacicept, A-623, y similares.

5 (xxxiii) inhibidor de CD52

alemtuzumab, y similares.

(xxxiv) inhibidor de IL-17

secukinumab (AIN-457), LY-2439821, AMG827, y similares.

(xxxv) inhibidor de PDE4

10 roflumilast, apremilast, y similares.

Otros fármacos simultáneos además de los mencionados antes incluyen, por ejemplo, agente antibacteriano, agente antifúngico, agente antiprotozoario, antibiótico, fármaco antitusígeno y expectorante, sedante, anestésico, fármaco antiulceroso, agente antiarrítmico, fármaco diurético hipotensor, anticoagulante, tranquilizante, antipsicótico, fármaco antitumoral, fármaco hipolipemiente, relajante muscular, fármaco antiepiléptico, antidepresivo, fármaco antialérgico, estimulantes cardíacos, fármaco terapéutico para la arritmia, vasodilatador, vasoconstrictor, diurético hipotensor, fármaco terapéutico para la diabetes, antinarcótico, vitamina, derivado de la vitamina, antiasmático, agente terapéutico para la poliaquiuria/aniscuria, fármaco antipruriginoso, agente terapéutico para la dermatitis atópica, agente terapéutico para la rinitis alérgica, hipertensor, antagonista o anticuerpo de endotoxina, inhibidor de la transducción de señales, inhibidor de la actividad mediadora inflamatoria, anticuerpo para inhibir la actividad mediadora inflamatoria, inhibidor de la actividad mediadora antiinflamatoria, anticuerpo para inhibir la actividad del mediador antiinflamatorio, y similares. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los siguientes.

(1) agente antibacteriano

(i) fármacos sulfa

sulfametizol, sulfisoxazol, sulfamonometoxina, sulfametizol, salazosulfapiridina, sulfadiazina de plata, y similares.

25 (ii) agente antibacteriano quinolona

ácido nalidíxico, ácido pipemídico trihidrato, enoxacina, norfloxacin, ofloxacin, tosilito de tosufloxacin, hidrocloreuro de ciprofloxacina, hidrocloreuro de lomefloxacina, sparfloxacin, fleroxacin, y similares.

(iii) antitísico

30 isoniazida, etambutol (hidrocloreuro de etambutol), ácido p-aminosalicílico (p-aminosalicilato de calcio), pirazinamida, etionamida, protionamida, rifampicina, sulfato de estreptomycin, sulfato de kanamicina, cicloserina, y similares.

(iv) fármaco bacteriano antiácido

diafenilsulfona, rifampicina, y similares.

(v) fármaco antivírico

idoxuridina, aciclovir, vidarabina, ganciclovir, y similares.

35 (vi) agente anti-HIV

zidovudina, didanosina, zalcitabina, etanolato sulfato de indinavir, ritonavir, y similares.

(vii) antiespiroqueta

(viii) antibiótico

40 hidrocloreuro de tetraciclina, ampicilina, piperacilina, gentamicina, dibekacina, kanendomicina, lividomicina, tobramicina, amikacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxiciclina, ticarcilina, cefalotina, cefapirina, cefaloridina, cefaclor cefalexina, cefroxadina, cefadroxilo, cefamandol, cefotoam, cefuroxima, cefotiam, cefotiam hexetilo, cefuroxima axetilo, cefdinir, cefditoren pivoxilo, ceftazidima, cefpiramida, cefsulodin, cefmenoxima, cefpodoxima proxetilo, cefpiroma, cefozopran, cefepima, cefsulodin, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefoxitin, cefbuperazona, latamoxef, flomoxef, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactama, tienamicina, sulfazecina, aztreonam o una de sus sales, griseofulvina, grupo de lankacidina [*Journal of*

45

Antibiotics (J. Antibiotics), 38, 877-885(1985)], compuesto de azol [2-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]-3(2H,4H)-1,2,4-triazolona, fluconazol, itraconazol, y similares], y similares.

(2) agente antifúngico

5 (i) antibiótico de polietileno (p. ej., amfotericina B, nistatina, tricomicina)

(ii) griseofulvina, pirrolnitrina, y similares

(iii) antagonista del metabolismo de citosina (p. ej., flucitosina)

(iv) derivado de imidazol (p. ej., econazol, clotrimazol, nitrato de miconazol, bifonazol, croconazol)

(v) derivado de triazol (p. ej., fluconazol, itraconazol)

10 (vi) derivado de ácido tiocarbámico (p. ej., trinaftol), y similares.

(3) agente antiprotozoario

metronidazol, tinidazol, citrato de dietilcarbamazina, hidrocloreuro de quinina, sulfato de quinina, y similares.

(4) fármaco antiitusivo y expectorante

15 hidrocloreuro de efedrina, hidrocloreuro de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, hidrocloreuro de isoproterenol, hidrocloreuro de metilefedrina, aloclamida, clofedanol, picoperidamina, cloperastina, protokilol, isoproterenol, salbutamol, terputalina, oxipetebanol, hidrocloreuro de morfina, hidrobromuro de dextropetorfano, hidrocloreuro de oxiconona, fosfato de dimorfano, hibenzato de tipepidina, citrato de pentoxiverina, hidrocloreuro de clofedanol, benzonatato, guaifenesina, hidrocloreuro de bromhexina, hidrocloreuro de ambroxol, acetilcisteína, hidrocloreuro de etil-cisteína, carbocisteína, y similares.

20 (5) sedante

hidrocloreuro de clorpromazina, sulfato de atropina, fenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, tiopental sódico, tiamilal sódico, nitrazepam, estazolam, flurazepam, haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromovalerilurea, hidrato de cloral, triclofos sódico, y similares.

(6) anestésico

25 (6-1) anestésico local

hidrocloreuro de cocaína, hidrocloreuro de procaína, lidocaína, hidrocloreuro de dibucaína, hidrocloreuro de tetracaína, hidrocloreuro de mepivacaína, hidrocloreuro de bupivacaína, hidrocloreuro de oxibuprocaína, aminobenzoato de etilo, oxetazaina, y similares.

(6-2) anestésico general

30 (i) anestésico de inhalación (p. ej., éter, halotano, óxido nítrico, isoflurano, enflurano),

(ii) anestésico intravenoso (p. ej., hidrocloreuro de ketamina, droperidol, tiopental sódico, tiamilal sódico, pentobarbital), y similares.

(7) fármaco antiulceroso

35 hidrocloreuro de histidina, lansoprazol, metoclopramida, pirenzepina, cimetidina, ranitidina, famotidina, urogastrina, oxetazaina, proglumida, omeprazol, sucralfato, sulpirida, cetraxato, gefarnato, aldioxo, teprenona, prostaglandina, y similares.

(8) agente antiarrítmico

(i) bloqueante del canal de sodio (p. ej., quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, lidocaína, mexiletina, fentoína),

40 (ii) β -bloqueante (p. ej., propranolol, alprenolol, hidrocloreuro de bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, hidrocloreuro de arotinolol),

(iii) bloqueante de canal de potasio (p. ej., amiodarona),

(iv) bloqueante de canal de calcio (p. ej., verapamilo, diltiazem), y similares.

(9) fármaco diurético hipotensivo

bromuro de hexametonio, hidrocloreuro de clonidina, hidrocloreotiazida, triclormetiazida, furosemida, ácido etacrínico, bumetanida, mefrusida, azosemida, espironolactona, canrenoato de potasio, triamtereno, amilorida, acetazolamida, D-manitol, isosorbida, aminofilina, y similares.

5 (10) anticoagulante

heparina sódica, citrato sódico, proteína C activada, inhibidor de la ruta del factor tisular antitrombina III, dalteparina sódica, warfarina potásica, argatroban, gabexato, ozagrel sódico, icosapentato de etilo, beraprost sódico, alprostadilo, hidrocloreuro de ticlopidina, pentoxifilina, dipiridamol, tisoquinasa, uroquinasa, estreptoquinasa, y similares.

10 (11) tranquilizante

diazepam, lorazepam, oxazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazolam, cloxazolam, clotiazepam, bromazepam, etizolam, fludiazepam, hidroxizina, y similares.

(12) antipsicótico

15 hidrocloreuro de clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina, hidrocloreuro de tioridazina, maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de proclorperazina, maleato de levomepromazina, hidrocloreuro de prometazina, haloperidol, bromperidol, espiperona, reserpina, hidrocloreuro de clozapamina, sulpirida, zotepina, y similares.

(13) fármaco antitumoral

20 6-O-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagillol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorubicina, adriamicina, neocarzinostatina, citosina arabinósido, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, picibanilo, lentinano, levamisol, bestatina, azimexon, glicirrizina, hidrocloreuro de doxorubicina, hidrocloreuro de aclarubicina, hidrocloreuro de bleomicina, sulfato de peplomycin, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, hidrocloreuro de irinotecán, ciclofosfamida, melfalán, zusulfán, tiotepa, hidrocloreuro de procarbazona, cisplatino, azatioprina, mercaptopurina, tegafur, carmofur, citarabina, metilttestosterona, propionato de testosterona, enantato de testosterona, mepitiostano, fofestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuporelina, acetato de buserelina, y similares.

25 (14) fármaco hipolipidémico

clofibrato, 2-cloro-3-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)fenil]propionato de etilo [*Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2792-2796 (1990)], pravastatina, simvastatina, probucol, bezafibrato, clonofibrato, nicomol, colestiramina, dextran-sulfato sódico, y similares.

(15) relajante muscular

30 pridinol, tubocurarina, pancuronio, hidrocloreuro de tolperisona, carbamato de clorfenesina, baclofeno, clormezanona, mefenesina, clorzoxazona, eperisona, tizanidina, y similares.

(16) fármaco antiepiléptico

fentoína, etosuximida, acetazolamida, clordiazepóxido, tripetadiona, carbamazepina, fenobarbital, primidona, sultiamo, valproato sódico, clonazepam, diazepam, nitrazepam, y similares.

35 (17) antidepresivo

imipramina, clomipramina, noxiptilina, fenelzina, hidrocloreuro de amitriptilina, hidrocloreuro de nortriptilina, amoxapina, hidrocloreuro de mianserina, hidrocloreuro de maprotilina, sulpirida, maleato de fluvoxamina, hidrocloreuro de trazodona, y similares.

(18) fármaco antialérgico

40 difenhidramina, clorfeniramina, tripelenamina, metodilamina, clemizol, difenilpiralina, metoxifenamina, cromoglicato sódico, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, ketotifeno, terfenadina, mequitazina, hidrocloreuro de azelastina, epinastina, hidrocloreuro de ozagrel, pranlukast hidrato, seratrodist, y similares.

(19) estimulantes cardiacos

45 trans- π -oxocamfor, terefilol, aminofilina, etilefrina, dopamina, dobutamina, denopamina, vesinarina, amrinona, pimobendan, ubidecarenona, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, y similares.

(20) vasodilatador

oxifedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina, bametano, clonidina, metildopa, guanabenz, y similares.

- (21) vasoconstrictor
dopamina, dobutamina denopamina, y similares.
- (22) diurético hipotensivo
bromuro de hexametonio, pentolinio, mecamilamina, ecarazina, clonidina, diltiazem, nifedipina, y similares.
- 5 (23) fármaco terapéutico para la diabetes
tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, glibenclamida, tolazamida, acarbosa, epalrestat, troglitazona, glucagón, glimidina, glipuzida, fenformina, buformina, metformina, y similares.
- (24) antinarcótico
levalorfan, nalorfina, naloxona o una de sus sales, y similares.
- 10 (25) vitaminas liposolubles
(i) vitamina A: vitamina A₁, vitamina A₂ y palmitato de retinol
(ii) vitamina D: vitamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅
(iii) vitamina E: α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol, δ-tocoferol, nicotinato de dl-α-tocoferol
(iv) vitamina K: vitamina K₁, K₂, K₃ y K₄
- 15 (v) ácido fólico (vitamina M), y similares.
(26) derivado de vitamina
diferentes derivados de vitaminas, por ejemplo, derivados de vitamina D₃ tales como 5,6-trans-colecalciferol, 2,5-hidroxicolecalciferol, 1-α-hidroxicolecalciferol, y similares, derivados de vitamina D₂ tales como 5,6-trans-ergocalciferol, y similares, y similares.
- 20 (27) antiasmático
hidrocloruro de isoprenalina, sulfato de salbutamol, hidrocloruro de procaterol, sulfato de terbutalina, hidrocloruro de trimetoquinol, hidrocloruro de tulobuterol, sulfato de orciprenalina, hidrobromuro de fenoterol, hidrocloruro de efedrina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, teofilina, aminofilina, cromoglicato sódico, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, ketotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina, epinastina,
- 25 hidrocloruro de ozagrel, pranlkast hidrato, seratrodist, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona, succinato de hidrocortisona y sodio, dipropionato de beclometasona, y similares.
(28) agente terapéutico para polaquiuria/aniscuria
hidrocloruro de flavoxato, y similares.
- (29) agente terapéutico para la dermatitis atópica
- 30 cromoglicato sódico, y similares.
(30) agente terapéutico para la rinitis alérgica
cromoglicato sódico, maleato de clorfeniramina, tartrato de alimemazina, fumarato de clemastina, hidrocloruro de homoclorciclizina, fexofenadina, mequitazina, y similares.
- (31) hipertensivo
- 35 dopamina, dobutamina, denopamina, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatósido C, G-estrofantina, y similares.
(32) otros
hidroxicam, diacereína, acetato de megestrol, nicergolina, prostaglandinas, y similares.
- 40 Para el uso combinado, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo no está restringido, y el compuesto de la presente invención o el fármaco simultáneo se pueden administrar al sujeto de administración simultáneamente o se pueden administrar en tiempos diferentes. La dosis del fármaco simultáneo se puede determinar de acuerdo con la dosis clínicamente usada, y se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

La forma de administración del uso combinado no está particularmente limitada, y solo es necesario que el compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo se combinen en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

- 5 (1) administración de una sola preparación obtenida por el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo, que se ha producido por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, de una forma alternada, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de
10 dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración en una forma alternada (p. ej., administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo, o en el orden inverso), y similares.

- 15 La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco simultáneo en el agente de combinación de la presente invención, se puede seleccionar de forma adecuada basado en el sujeto de administración, vía de administración y similares.

- Por ejemplo, aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, en general es de aproximadamente 0,01 - 100%
20 en peso, preferiblemente aproximadamente 0,1 - 50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5 - 20% en peso, de la preparación entera.

El contenido del fármaco simultáneo en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, y en general aproximadamente de 0,01 a 100% en peso, preferiblemente aproximadamente de 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente aproximadamente de 0,5 a 20% en peso, de la preparación entera.

- 25 Aunque el contenido del aditivo tal como un vehículo y similares, en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de una preparación, en general es aproximadamente de 1 a 99,99% en peso, preferiblemente aproximadamente de 10 a 90% en peso, basado en la preparación.

Cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo se preparan por separado, se puede ajustar el mismo contenido.

- 30 La dosis del agente de combinación varía dependiendo de la clase de compuesto de la presente invención, la vía de administración, síntoma, edad de los pacientes y similares. Por ejemplo, para la administración oral a pacientes (peso corporal aproximadamente 60 kg) con artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, leucemia, leiomiomasarcoma uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis y similares, se puede administrar aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal - aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal,
35 preferiblemente aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal - 30 mg/kg de peso corporal, de una forma libre del compuesto (I), en una a varias porciones al día.

- La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención como preparación de liberación sostenida varía dependiendo de la clase y el contenido del compuesto (I), forma farmacéutica, periodo de liberación sostenida del fármaco, animal sujeto de la administración (p. ej., mamíferos tales como ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, bovino, caballo, oveja, mono, ser humano etc.) y el objeto de administración. Por ejemplo, para la aplicación de la administración parenteral es necesario que sea liberado de aproximadamente 0,1 to
40 aproximadamente 100 mg de compuesto (I) de la preparación administrada por semana.

- Se puede usar cualquier cantidad del fármaco simultáneo con la condición de que los efectos secundarios no causen un problema. La dosis diaria en términos del fármaco simultáneo varía dependiendo de la gravedad, edad, sexo, peso corporal, la diferente sensibilidad del sujeto, periodo de administración, intervalo y naturaleza, farmacología, clase de preparación farmacéutica, clase de ingrediente efectivo, y similares, y no está particularmente restringida, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de la administración oral, por ejemplo, en general aproximadamente de 0,001 a 2000 mg, preferiblemente aproximadamente de 0,01 a 500 mg, más preferiblemente aproximadamente de 0,1 a 100 mg, por 1 kg de un mamífero, y esta en general se administra de una a 4 veces, dividido en un día.
45

- 50 Cuando se administra el agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención y el fármaco simultáneo se pueden administrar simultáneamente, o se pueden administrar en una forma alternada. Cuando se administran en un intervalo de tiempo, el intervalo varía dependiendo del ingrediente efectivo, la forma farmacéutica y el método de administración, y, por ejemplo, cuando se administra primero el fármaco simultáneo, un ejemplo es un método en el que el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo
55 de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del fármaco simultáneo. Cuando se administra primero el compuesto de la presente invención, un ejemplo es un método en el que el fármaco simultáneo se administra dentro del intervalo de tiempo desde 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 10 horas después de

la administración del compuesto de la presente invención.

Ejemplos

5 La presente invención se explica con detalle a continuación con referencia a los ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, que no deben considerarse como limitantes, y la invención puede cambiar dentro del alcance de la presente invención.

En los siguientes ejemplos, la "temperatura ambiente" en general significa de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. Las relaciones indicadas para los disolventes mezclados son relaciones de mezcla en volumen, salvo que se especifique otra cosa. % significa % en peso, salvo que se especifique otra cosa.

10 En la cromatografía en columna de gel de sílice, la indicación de gel de sílice básica significa usar gel de sílice unida a aminopropilsilano, y la indicación del gel de sílice-diol significa usar gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. Las relaciones de los disolventes de elución están en relaciones de mezcla en volumen, salvo que se especifique otra cosa.

En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

15 TFA: ácido trifluoroacético

BSA: albúmina de suero bovino

DMSO: dimetilsulfóxido

DTT: ditioneitol

EDTA: ácido etilendiaminatetraacético

20 EGTA: ácido éter de glicol-diaminatetraacético

HEPES: ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinaetanosulfónico

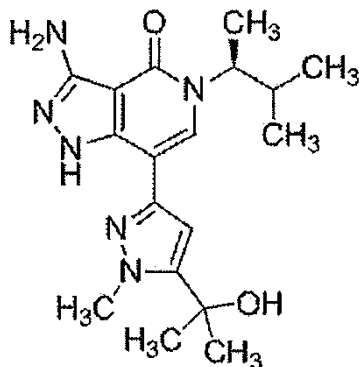
M: concentración molar

25 RMN ¹H (espectro de resonancia magnética nuclear por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos de protones muy leves tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares, no se describen.

30 El MS (espectro de masas) se midió por LC/MS (espectrómetro de masas de cromatografía líquida). Como método de ionización, se usó el método ESI (ionización por electropulverización) o el método APCI (ionización química a presión atmosférica). El dato indica el valor medido (encontrado). En general, se observa el pico del ion molecular. En el caso de la sal, en general, se observa un pico del ion molecular o un fragmento del pico del ion de la forma libre. Los siguientes ejemplos incluyen compuestos similares a la fórmula (I), pero fuera del alcance de la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas (Ejemplos 89, 90, 97-99, 102-104, 107-114, 121, 124-127, 129-132, 136-142, 144, 145, 147, 156, 158, 160, 171, 172, 175-186, 191-206, 208, 213-220, 222-227, 233, y 236-239).

Ejemplo 1

35 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



A) N-((2S)-3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida

5 En un baño de hielo, a una disolución de (2S)-3-metilbutan-2-amina (30 g, >99% de ee, Aldrich) en metanol (180 ml) se añadió gota a gota dicetena (29 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (56,6 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 171,8.

B) 2-((dimetilamino)metilen)-N-((2S)-3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida

10 En un baño de hielo, a una disolución de N-((2S)-3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida (56,6 g) obtenida en el ejemplo 1, etapa A, en N,N-dimetilformamida (220 ml) se añadió gota a gota 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (88 ml) a lo largo de 15 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (62,7 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,99 (6H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,68-1,79 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,11 (6H, s ancho), 3,85-4,07 (1H, m), 7,51 (1H, s ancho), 7,62 (1H, s ancho).

C) 4-cloro-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído

15 En un baño de hielo, a una disolución de 2-((dimetilamino)metilen)-N-((2S)-3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida (31 g) obtenida en el ejemplo 1, etapa B, en N,N-dimetilformamida (250 ml) se añadió cloruro de (clorometileno)dimetilamonio (75 g). Después, la disolución se agitó a 100°C durante 40 min. La mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota a agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (17,8 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 228,2.

D) 4-cloro-3-((hidroxiimino)metil)-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)piridin-2(1H)-ona

25 A una disolución de 4-cloro-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (31,8 g) obtenida en el ejemplo 1, etapa C, en 2-propanol (300 ml) se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (14,6 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,43 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó (2-propanol/éter diisopropílico) y el sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con 2-propanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (23,2 g).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 243,2.

E) 4-cloro-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

35 A una disolución de 4-cloro-3-((hidroxiimino)metil)-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)piridin-2(1H)-ona (23,2 g) obtenida en el ejemplo 1, etapa D, en acetonitrilo (300 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (13,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió éter diisopropílico/acetato de etilo/hexano al residuo. El material insoluble se separó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (14,6 g).

40 MS (ESI+): [M+H]⁺ 224,8.

F) 5-bromo-4-cloro-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

45 A una disolución de 4-cloro-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (14,6 g) obtenida en el ejemplo 1, etapa E, en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadió N-bromosuccinimida (17,4 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (19,2 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 303,2.

G) 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

50 A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1-((2S)-3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (19,2 g)

obtenida en el ejemplo 1, etapa F, en etanol (200 ml) se añadió hidrazina monohidrato (9,5 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en una disolución mixta de acetato de etilo-tetrahidrofurano-agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano, después acetato de etilo/metanol), y se recristalizó (acetato de etilo/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (15,5 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,78-1,92 (1H, m), 4,64-5,00 (3H, m), 7,12 (1H, s), 9,27 (1H, s ancho).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 299,2.

99,4% ee (HPLC (columna: CHIRALPAK (marca registrada) AD, 4,6 mm Dlx250 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 600/400 (v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 10,00 min))

H) 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

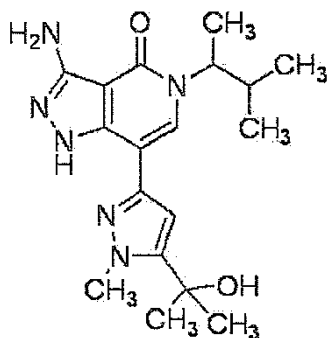
Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (5,40 g) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (9,17 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,13 g), acetato de potasio (3,54 g) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (5,93 g) obtenida en el ejemplo de referencia 4 en N,N-dimetilacetamida (25 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 18,05 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,09 g). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol), y después se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la fracción obtenida, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,21 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,74-0,85 (3H, m), 1,04-1,13 (3H, m), 1,23-1,31 (1H, m), 1,37-1,43 (3H, m), 1,70 (6H, s), 1,90-2,00 (1H, m), 4,11 (3H, s), 4,76 (2H, s), 4,84-4,94 (1H, m), 6,26 (1H, s), 7,26 (1H, s), 10,42 (1H, s ancho).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 359,4.

Ejemplo 2

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



A) N-(3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida

A una mezcla de 3-metilbutan-2-amina (30,0 g) y metanol (180 ml) se añadió dicetena (28,9 ml) a 0°C a lo largo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (58,65 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (6H, dd, J = 6,8, 3,1 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,76 (1H, m), 2,27 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,82-3,94 (1H, m), 6,83 (1H, s ancho).

B) 2-((dimetilamino)metilen)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida

A una disolución de N-(3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida (30,0 g) obtenida en el ejemplo 2, etapa A, en N,N-dimetilformamida (110 ml) se añadió gota a gota 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (46,5 ml) a 0°C a lo largo de 15 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un compuesto del título bruto (40,0 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89-0,97 (6H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,71-1,80 (1H, m), 2,23 (3H, s), 3,11 (6H, s), 3,83-3,98 (1H, m), 7,46-7,70 (2H, m).

C) 4-cloro-1-(3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído

A una disolución de la 2-((dimetilamino)metilen)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-oxobutanamida bruta (40,0 g) obtenida en el ejemplo 2, etapa B, en N,N-dimetilformamida (300 ml) se añadió cloruro de (clorometilen)dimetilamonio (72,4 g) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un aceite naranja. El aceite obtenido se cristalizó en éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (13,55 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,82-2,00 (1H, m), 4,77-4,93 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,4 Hz), 10,40 (1H, s).

D) 4-cloro-3-((hidroxiimino)metil)-1-(3-metilbutan-2-il)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 4-cloro-1-(3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (13,55 g) obtenida en el ejemplo 2, etapa C, hidroccloruro de hidroxilamina (6,20 g), ácido clorhídrico concentrado (0,184 ml) y 2-propanol (200 ml) se calentó a 100°C durante 1 h, y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió 2-propanol/éter diisopropílico, y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (12,48 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 243,2.

E) 4-cloro-1-(3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución de 4-cloro-3-((hidroxiimino)metil)-1-(3-metilbutan-2-il)piridin-2(1H)-ona (12,48 g) obtenida en el ejemplo 2, etapa D, en acetonitrilo (230 ml) se añadió cloruro de tionilo (7,47 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron éter diisopropílico, acetato de etilo y hexano, y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (8,16 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 225,2.

F) 5-bromo-4-cloro-1-(3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución de 4-cloro-1-(3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (8,10 g) obtenida en el ejemplo 2, etapa E, en N,N-dimetilformamida (80 ml) se añadió N-bromosuccinimida (9,62 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (10,92 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 303,2.

G) 3-amino-7-bromo-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1-(3-metilbutan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (8,78 g) obtenida en el ejemplo 2, etapa F, en etanol (120 ml) se añadió hidrazina monohidrato (2,17 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrazina monohidrato (1,00 g), y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron acetato de etilo, tetrahidrofurano y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (8,38 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 299,2.

H) 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

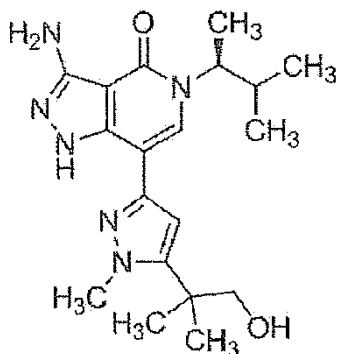
5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 2, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg), acetato de potasio (130 mg) y N,N-dimetilacetamida (6,0 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (220 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol), y se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). Se añadió acetato de etilo a la fracción obtenida, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (25 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,39 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,70 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,83-2,01 (2H, m), 4,11 (3H, s), 4,63-4,99 (3H, m), 6,24 (1H, s), 7,25 (1H, s), 10,40 (1H, s ancho).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 359,4.

Ejemplo 3

3-amino-7-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 3-yodo-5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (375 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 11 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido incoloro (145 mg). Se añadió ácido trifluoroacético (2,19 ml) al sólido obtenido (140 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y se añadió acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (81 mg).

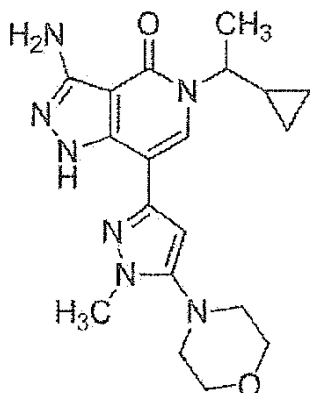
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,45 (6H, s), 1,93 (1H, dt, J = 9,8, 6,6 Hz), 2,09 (1H, s ancho), 3,76 (2H, s ancho), 4,06 (3H, s), 4,76 (2H, s), 4,81-4,95 (1H, m), 6,31 (1H, s), 7,27 (1H, s).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 373,3.

45

Ejemplo 4

3-amino-5-(1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



A) 1-(1-ciclopropiletil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

5 A una mezcla de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (20,0 g), trifenilfosfina (52,4 g), 1-ciclopropiletanol (19,34 ml) y tetrahidrofurano (500 ml) se añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (46,8 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico (300 ml), y se añadió óxido de trifenilfosfina (5 mg). Los materiales insolubles se recogieron por filtración. El filtrado se lavó con agua, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,45 g).

15 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 218,9.

B) 5-bromo-1-(1-ciclopropiletil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

20 Una mezcla de 1-(1-ciclopropiletil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (2,45 g) obtenida en el ejemplo 4, etapa A, N-bromosuccinimida (3,00 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,73 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 296,8.

C) 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

25 Una mezcla de 5-bromo-1-(1-ciclopropiletil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (1,2 g) obtenido en el ejemplo 4, etapa B, hidrazina monohidrato (1,01 g) y etanol (20 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,20 g).

30 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 296,8.

D) 3-amino-5-(1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

35 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (300 mg) obtenida en el ejemplo 4, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (513 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (111 mg), acetato de potasio (198 mg) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-ilo (430 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 47 en N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,01 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (117 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetónitrilo (que contenía

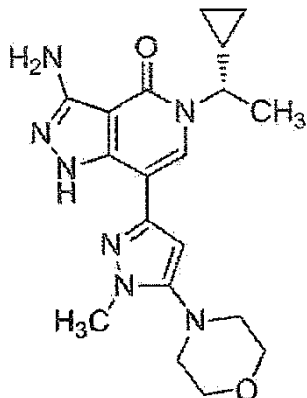
NH_4HCO_3 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en éter dietílico para dar el compuesto del título (78 mg).

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,33-0,40 (1H, m), 0,46-0,53 (2H, m), 0,69-0,77 (1H, m), 1,10-1,18 (1H, m), 1,45 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,94-3,00 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,83-3,90 (4H, m), 4,40-4,51 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,03 (1H, s), 7,52 (1H, s), 10,46 (1H, s ancho).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,1.

Ejemplo 5

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



10 El racemato de la 3-amino-5-(1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (193 mg) obtenida en el ejemplo 4, etapa D, se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 860/140/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (81 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. Se añadió éter dietílico al sólido obtenido (81 mg), y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título (76 mg).

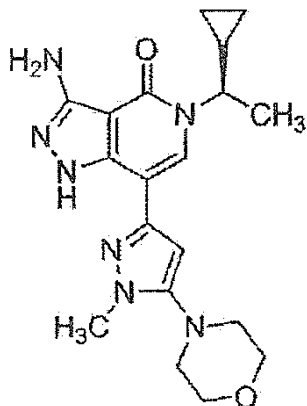
15 99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 4,6 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 3 ml/min, tiempo de retención: 4,64 min))

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,32-0,40 (1H, m), 0,45-0,53 (2H, m), 0,67-0,78 (1H, m), 1,09-1,21 (1H, m), 1,45 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,92-3,00 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,84-3,90 (4H, m), 4,39-4,50 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,03 (1H, s), 7,52 (1H, s), 10,46 (1H, s ancho).

20 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,1.

Ejemplo 6

3-amino-5-((1R)-1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



25 El racemato de la 3-amino-5-(1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (193 mg) obtenida en el ejemplo 4, etapa D, se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 860/140/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (88 mg) que tiene un tiempo de retención más largo. Se añadió éter dietílico al sólido obtenido (88 mg), y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título (73 mg).

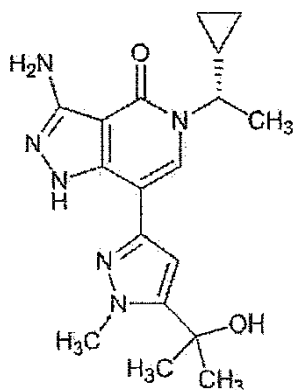
99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 3 ml/min, tiempo de retención: 5,69 min))

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,34-0,41 (1H, m), 0,46-0,55 (2H, m), 0,69-0,78 (1H, m), 1,10-1,19 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,94-3,00 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,85-3,90 (4H, m), 4,39-4,50 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,03 (1H, s), 7,52 (1H, s), 10,46 (1H, s ancho).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 384,1.

Ejemplo 7

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



10

A) 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

15 El racemato (1,1 g) de la 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 4, etapa C, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 800/200 (v/v)) para dar el compuesto del título (533 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 297,1.

>99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 800/200 (v/v), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 8,86 min))

20 B) 3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

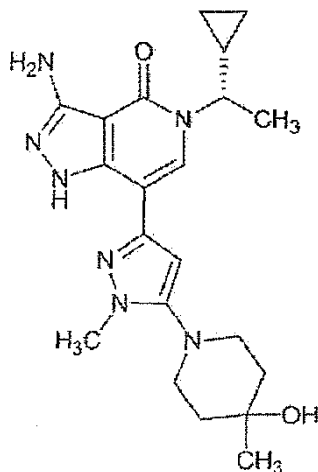
25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (800 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1367 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (467 mg), acetato de potasio (528 mg) y N,N-dimetilacetamida (12 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (885 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 4 en N,N-dimetilacetamida (5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 2,69 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (311 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo (780 mg). El sólido amarillo obtenido (660 mg) se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene NH₄HCO₃ 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en éter dietílico para dar el compuesto del título (278 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 357,0.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,33-0,40 (1H, m), 0,45-0,54 (2H, m), 0,68-0,77 (1H, m), 1,10-1,18 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,65-1,71 (6H, m), 2,59 (1H, s), 4,10 (3H, s), 4,38-4,48 (1H, m), 4,72 (2H, s), 6,19 (1H, s), 7,45 (1H, s), 10,39 (1H, s).

Ejemplo 8

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



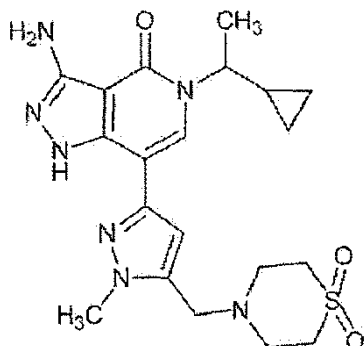
- 5 A una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (160 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (273 mg), acetato de potasio (106 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (93 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidin-4-ol (221 mg) obtenido en el ejemplo
- 10 de referencia 13 en N,N-dimetilformamida (2 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,538 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (62,2 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo) para dar un aceite amarillo (170 mg). El aceite amarillo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (107 mg).
- 15

MS (ESI+): [M+H]⁺ 412,1.

- RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,30-0,42 (1H, m), 0,43-0,57 (2H, m), 0,65-0,80 (1H, m), 1,06-1,22 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,44 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,53-1,92 (5H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,01-3,13 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,38-4,54 (1H, m),
- 20 4,74 (2H, s), 6,03 (1H, s), 7,51 (1H, s), 9,79-11,29 (1H, ancho).

Ejemplo 9

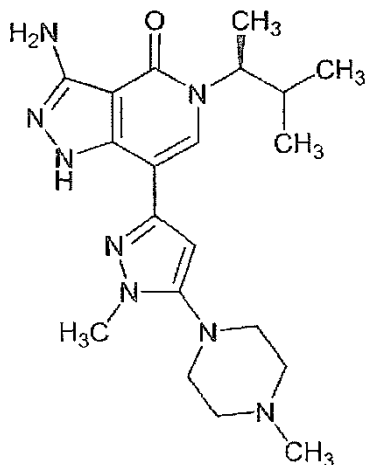
3-amino-5-(1-ciclopropiletil)-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 25 De la misma forma que en el ejemplo 1, etapa H, se obtuvo el compuesto del título a partir de 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 4, etapa C, y trifluorometanosulfonato de 5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo obtenido en el ejemplo de referencia 60.

Ejemplo 10

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

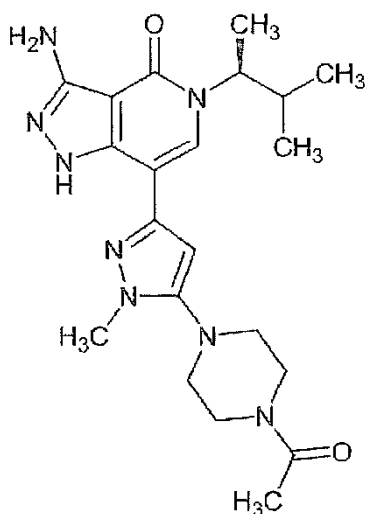


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperazina (260 mg) obtenida en el ejemplo de
- 10 referencia 14 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se purificó por
- 15 cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto en forma de un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (58 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 399,1.

20 Ejemplo 11

7-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



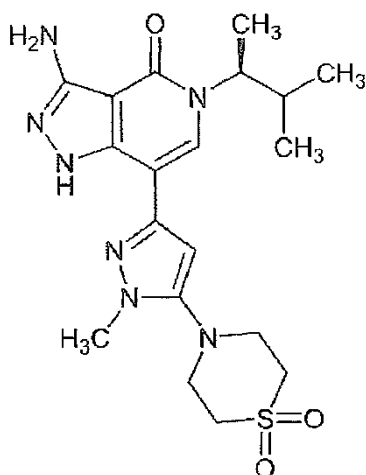
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (180 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (306 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (66 mg), acetato de potasio (118 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se

agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)etanona (180 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 15 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,602 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (15 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 427,2.

Ejemplo 12

3-amino-7-(5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

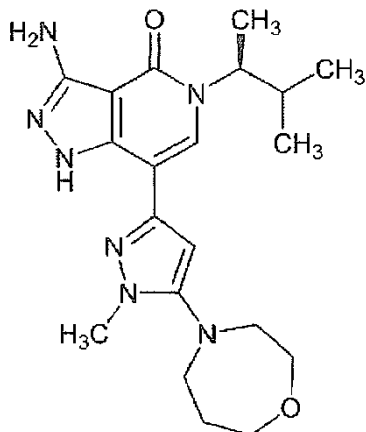


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (424 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) (92 mg), acetato de potasio (164 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina (369 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 16 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,836 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto en forma de un sólido amarillo. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (114 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 434,1.

Ejemplo 13

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

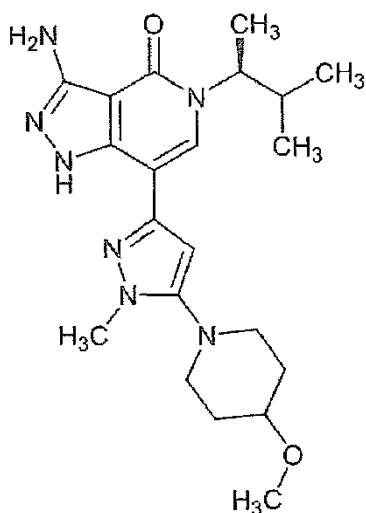


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (424 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (145 mg), acetato de potasio (164 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,4-oxazepano (326 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 17 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,836 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (123 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,1.

Ejemplo 14

- 20 3-amino-7-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



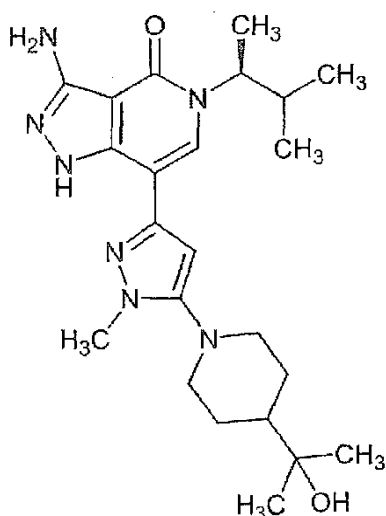
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (424 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (92 mg), acetato de potasio (164 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipiperidina (344 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 18 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,836 ml) y

5 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto en forma de un sólido amorfo amarillo. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (58 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414,1.

10 Ejemplo 15

3-amino-7-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

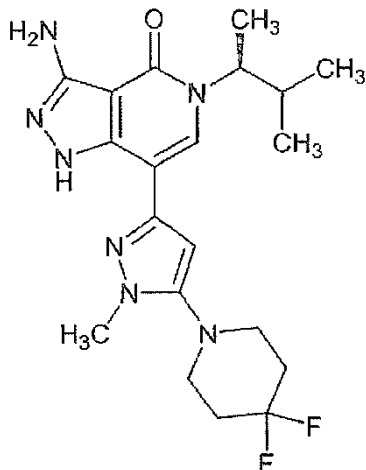


15 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 2-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)propan-2-ol (303 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 19 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto en forma de un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se trituroó con metanol/acetato de etilo para dar un sólido incoloro. El sólido obtenido se cristalizó en tetrahidrofurano/metanol para dar el compuesto del título (70 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 442,2.

Ejemplo 16

3-amino-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

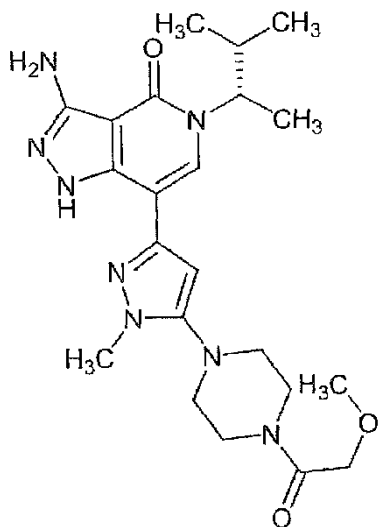


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 1-
- 10 (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,4-difluoropiperidina (281 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 20, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de Celite, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (119 mg).
- 15

MS (ESI+): [M+H]⁺ 420,1.

Ejemplo 17

3-amino-7-(5-(4-(metoxiacetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



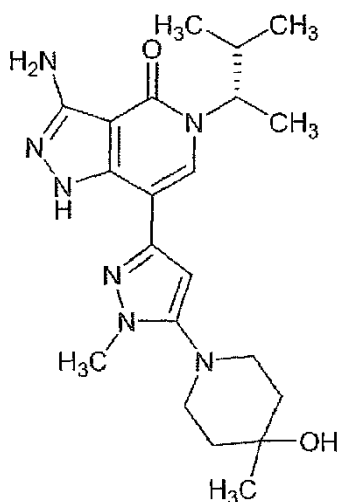
- 20 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron
- 25 una disolución de 1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)-2-metoxietanona (318 mg) obtenida en el

ejemplo de referencia 21 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto en forma de un sólido amarillo que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (125 mg).

5 MS (ESI+):[M+H]⁺ 57,4.

Ejemplo 18

3-amino-7-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



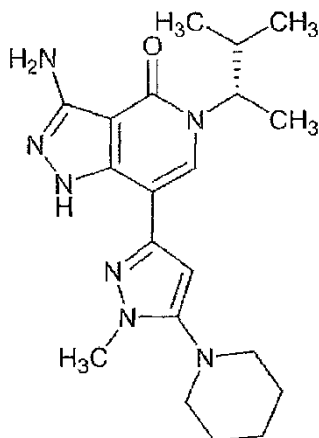
15 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (450 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (764 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (261 mg), acetato de potasio (295 mg) y N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidin-4-ol (619 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 13 en N,N-dimetilformamida (4 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,504 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (174 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido naranja. El sólido obtenido se cristalizó en metanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (263 mg).

20
25

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414,1.

Ejemplo 19

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

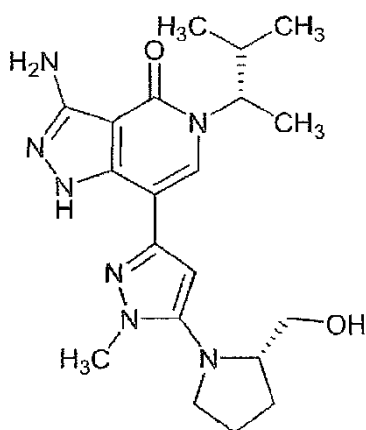


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (190 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (323 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (110 mg), acetato de potasio (125 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina (230 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 61 en N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,635 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (73 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amorfo amarillo. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (37 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 384,1.

Ejemplo 20

- 20 3-amino-7-(5-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



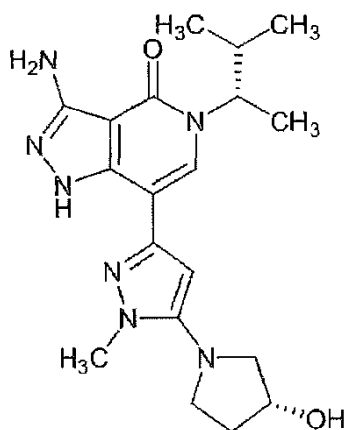
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron ((2S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (196 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 22, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,501 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (68 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,2.

Ejemplo 21

3-amino-7-(5-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

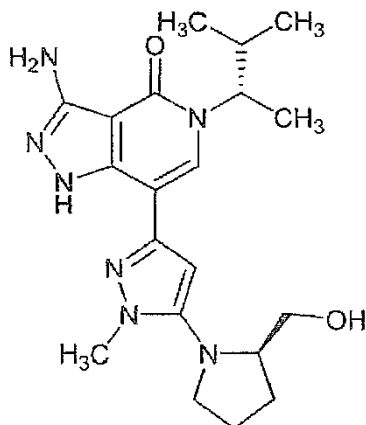


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de (3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol (123 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 23 en N,N-dimetilacetamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,501 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (32 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 386,1.

Ejemplo 22

3-amino-7-(5-((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

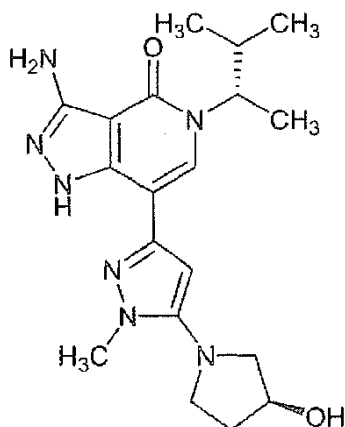


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron ((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (226 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 24, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano and metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)), y la fracción se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (102 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,4.

20 Ejemplo 23

3-amino-7-(5-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



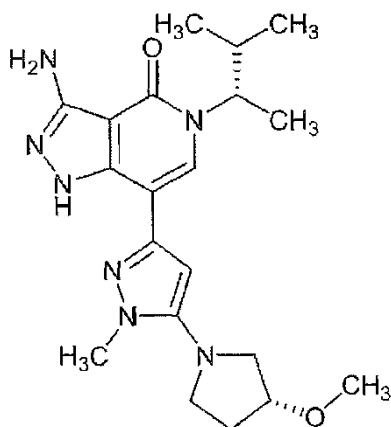
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (3S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol (197 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 25, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó

- 5 sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano and metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (83 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 386,4.

Ejemplo 24

- 10 3-amino-7-(5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

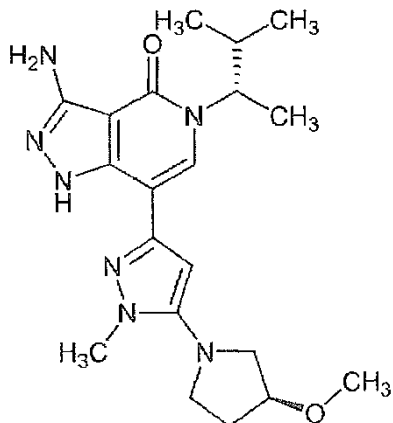


- 15 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una disolución de 3-bromo-5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (196 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 26 en N,N-dimetilacetamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,501 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 20 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (68 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400,2.

Ejemplo 25

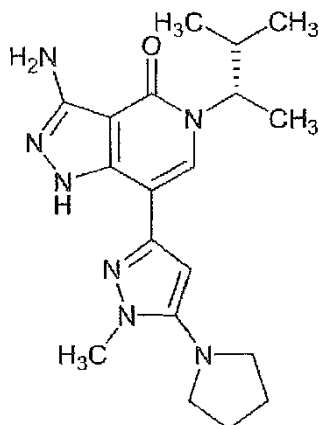
3-amino-7-(5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (226 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 27, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (57 mg).
- 20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,4.

Ejemplo 27

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



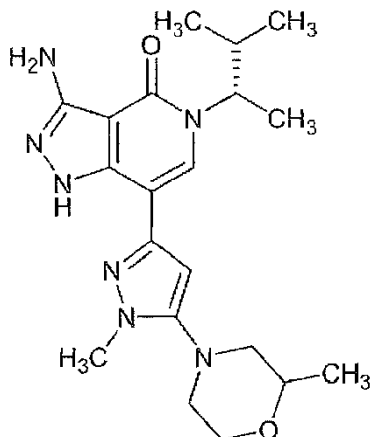
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (87 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol (173 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 29 en N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,501 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante

2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (95 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 370,1.

Ejemplo 31

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-metilmorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

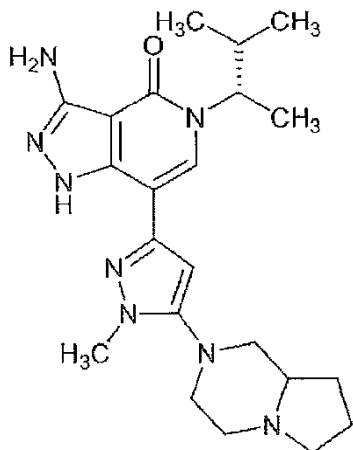


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (300 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (509 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (174 mg), acetato de potasio (197 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilmorfolina (391 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 33 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,003 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido solidificó en metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (243 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400,4.

Ejemplo 32

3-amino-7-(5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

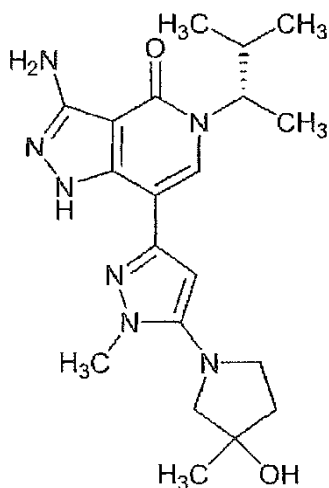


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (300 mg)

- obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (509 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (174 mg), acetato de potasio (197 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrol[1,2-a]pirazina (429 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 34 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,003 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto obtenido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (199 mg).
- MS (ESI+): [M+H]⁺ 425,2.

Ejemplo 33

3-amino-7-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

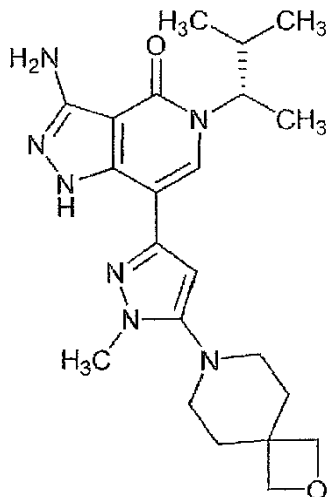


- Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (424 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (145 mg), acetato de potasio (164 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (326 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 35 en N,N-dimetilformamida (2 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,836 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (179 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,1.

Ejemplo 34

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

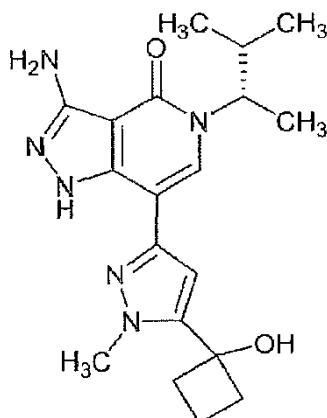


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (105 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (177 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg), acetato de potasio (69 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 7-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano (150 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 62 en N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,349 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amorfo amarillo. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (31 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 426,1.

Ejemplo 38

- 20 3-amino-7-(5-(1-hidroxiciclobutil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



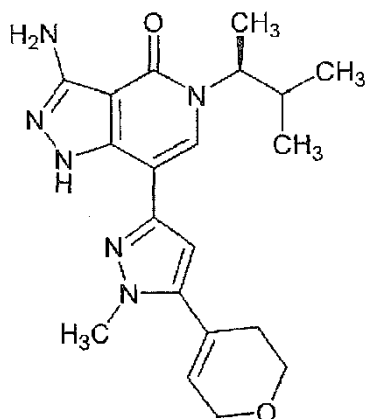
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (87 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanol (174 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 66 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,501 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante

- 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto en forma de un sólido amarillo, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se concentró a presión reducida, y solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (72 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371,4.

10 Ejemplo 39

3-amino-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

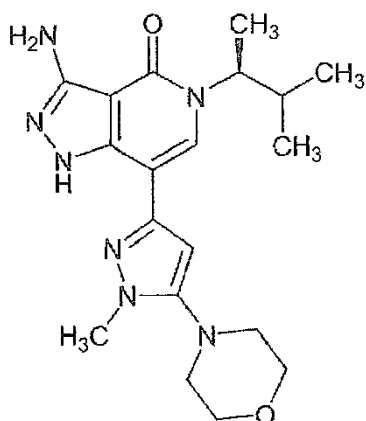


- 15 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (424 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (92 mg), acetato de potasio (164 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 3-bromo-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol (284 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 67 en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,836 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 20 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano, después, gel de diol-sílice, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo 25 obtenido se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (130 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383,3.

Ejemplo 41

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



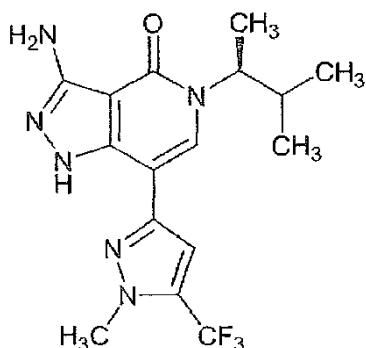
30

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-ilo (295 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 47 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (76 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 386,4.

Ejemplo 42

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

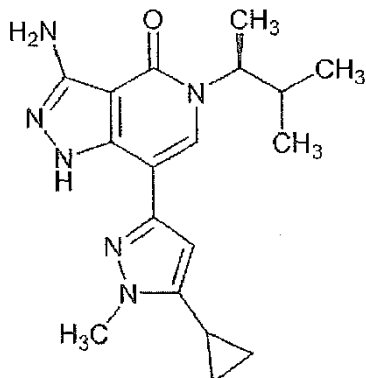


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo (279 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 69 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amorfo amarillo. El sólido amorfo obtenido solidificó en acetato de etilo/hexano y se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (23 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 369,3.

Ejemplo 43

3-amino-7-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



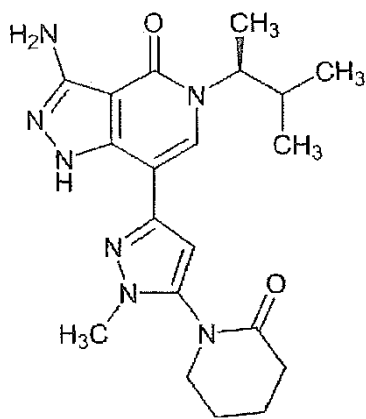
Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo (253 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 70 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (77 mg).

10 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 341,2.

Ejemplo 48

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

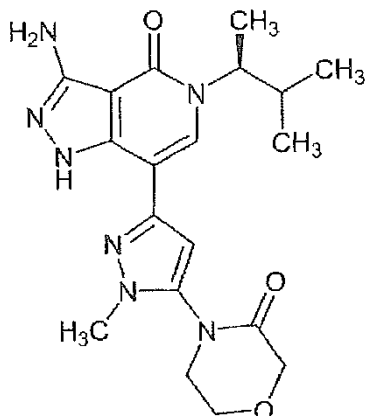


15 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo (328 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 52 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido marrón. El sólido marrón obtenido se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido marrón. El sólido marrón obtenido se volvió a solidificar en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (28 mg).

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 398,1.

Ejemplo 49

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(3-oxomorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

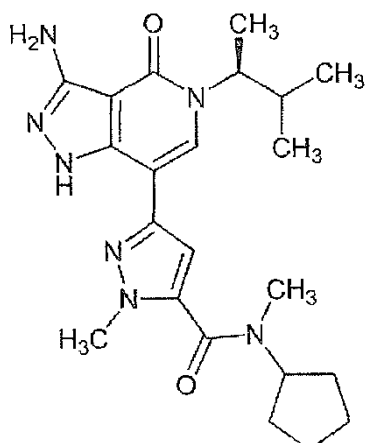


- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(3-oxomorfolino)-1H-pirazol-3-ilo (330 mg)
- 10 obtenido en el ejemplo de referencia 53 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paldio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido marrón. El sólido marrón obtenido se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amorfo amarillo. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (38 mg).
- 15

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,1.

Ejemplo 50

- 20 3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida



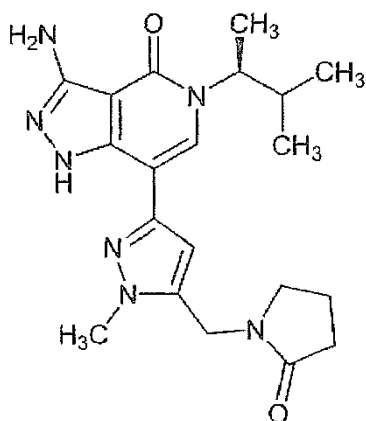
- 25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) (73 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 5-(ciclopentil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo (356 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 49 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paldio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción
- 30 se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido marrón. El sólido marrón obtenido se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amorfo amarillo. El sólido además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH_4HCO_3 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (59 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,1.

Ejemplo 52

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

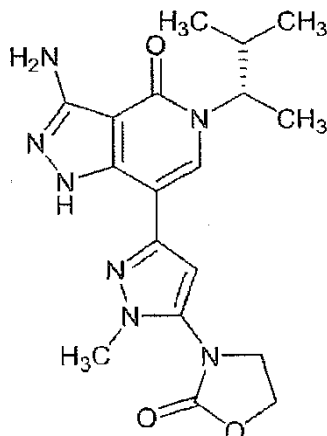


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (424 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (145 mg), acetato de potasio (164 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-ilo (410 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 58 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,836 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (97 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (25 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,1.

Ejemplo 54

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

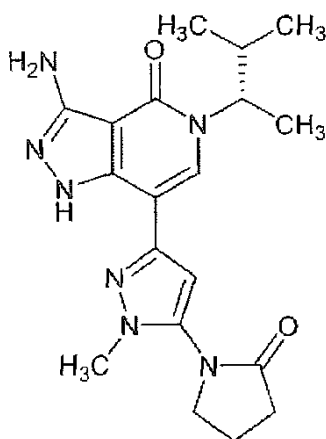


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (146 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (247 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (84 mg), acetato de potasio (95 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-ilo (230 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 54 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,486 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (56 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) to para dar un sólido marrón amorfo, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida, y se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (19 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 386.

15 Ejemplo 55

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

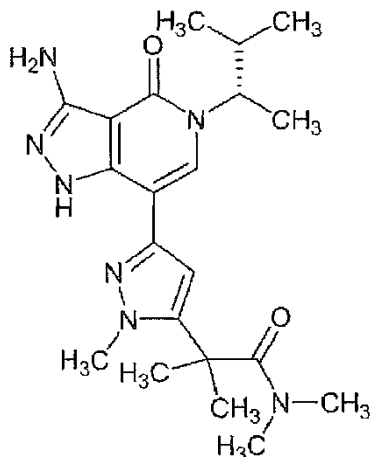


Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (166 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (281 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (96 mg), acetato de potasio (109 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo (260 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 55 en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,553 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 384,1.

Ejemplo 56

2-(3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N,2-trimetilpropanamida



- 5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N,2-trimetilpropanamida (275 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 72 en N,N-dimetilacetamida (2 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,669 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, acetato de etilo/hexano) para dar un sólido incoloro, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se solidificó además en éter dietílico para dar el compuesto del título (21 mg).

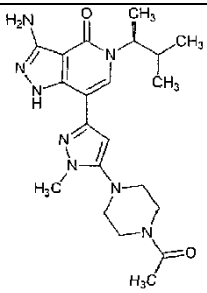
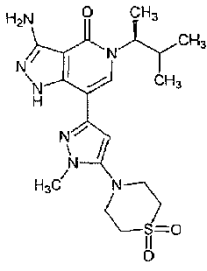
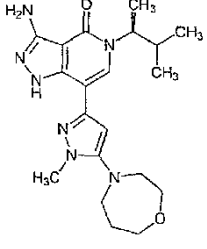
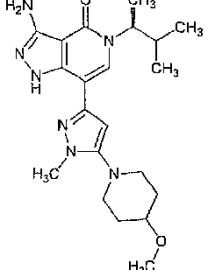
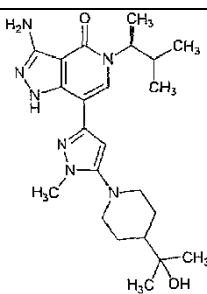
MS (ESI+): [M+H]⁺ 414,2.

- 20 Ejemplos 26, 28 - 30, 35 - 37, 40, 44 - 47, 51, 53 y 57

Los compuestos de los ejemplos 26, 28 - 30, 35 - 37, 40, 44 - 47, 51, 53 y 57 se obtuvieron por un método similar al ejemplo 1, etapa H, o un método de acuerdo con el mismo y usando la 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 1, etapa G, y los correspondientes compuestos haluros de los compuestos de los ejemplos 26, 28 - 30, 35 - 37, 40, 44 - 47, 51, 53 y 57, o correspondientes compuestos de trifluorometanosulfonato de los compuestos de los ejemplos 26, 28 - 30, 35 - 37, 40, 44 - 47, 51, 53 y 57. MS en las tablas muestra los valores medidos. Los compuestos haluros o compuestos de trifluorometanosulfonato usados para la síntesis de los compuestos de los ejemplos 26, 28 - 30, 35 - 37, 40, 44 - 47, 51, 53 y 57 estaban disponibles en el mercado o se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en los ejemplos de referencia 14 - 21, 13, 61, 23 - 35, o un método análogo al mismo, o un método conocido como tal.

- 30 Tabla 1-1

Ej. nº	nombre IUPAC	Estructura	MS
10	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		399,1

Ej. nº	nombre IUPAC	Estructura	MS
11	7-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		427,2
12	3-amino-7-(5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		434,1
13	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,1
14	3-amino-7-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		414,1
15	3-amino-7-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		442,2

Ej. nº	nombre IUPAC	Estructura	MS
16	3-amino-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		420,1
17	3-amino-7-(5-(4-(metoxiacetil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		457,4

Tabla 1-2

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
18	3-amino-7-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		414,1
19	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		384,1
20	3-amino-7-(5-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,2

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
21	3-amino-7-(5-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		386,1
22	3-amino-7-(5-((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,4
23	3-amino-7-(5-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		386,4
24	3-amino-7-(5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,2
25	3-amino-7-(5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,4

Tabla 1-3

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
26	3-amino-7-(5-((2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		414,1

ES 2 661 012 T3

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
27	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		370,1
28	3-amino-7-(5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		448,4
29	3-amino-7-(5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		502,3
30	3-amino-7-(5-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		414,1
31	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-metilmorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,4
32	3-amino-7-(5-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		425,2

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
33	3-amino-7-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,1

Tabla 1-4

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
34	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		426,1
35	3-amino-7-(5-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		401,4
36	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		403,4
37	3-amino-7-(5-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		435,4

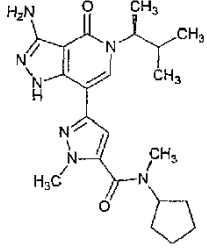
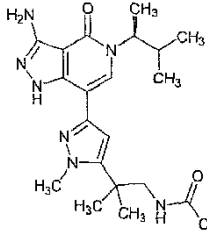
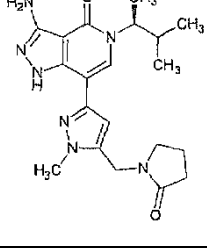
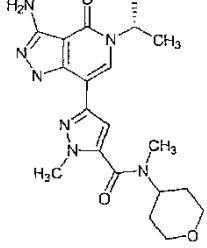
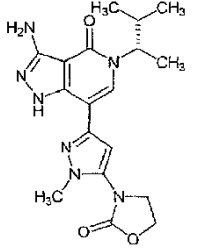
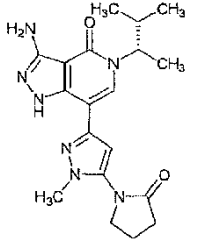
Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
38	3-amino-7-(5-(1-hidroxibutil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		371,4
39	3-amino-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		383,3
40	4-(3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbenzamida		434,3
41	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		386,4

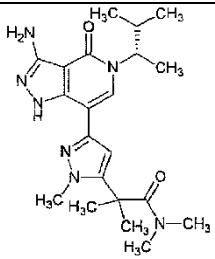
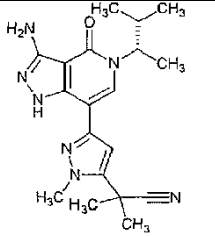
Tabla 1-5

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
42	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		369,3
43	3-amino-7-(5-(ciclopropil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		341,2

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
44	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		384,4
45	3-amino-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		462,1
46	3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-N-(2-metoxietil)-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		416,1
47	3-amino-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		448,4
48	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		398,1
49	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(3-oxomorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		400,1

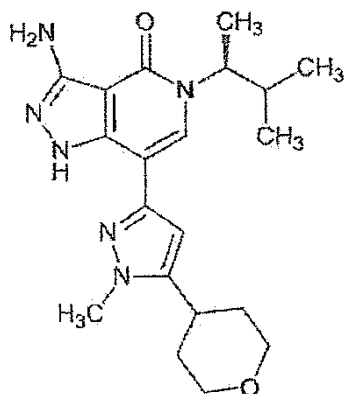
Tabla 1-6

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
50	3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		426,1
51	N-(2-(3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida		414,2
52	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		398,1
53	3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-N,1-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		442,2
54	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		386
55	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		384,1

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
56	2-(3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N,2-trimetilpropanamida		414,2
57	2-(3-(3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo		368,1

Ejemplo 58

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



5

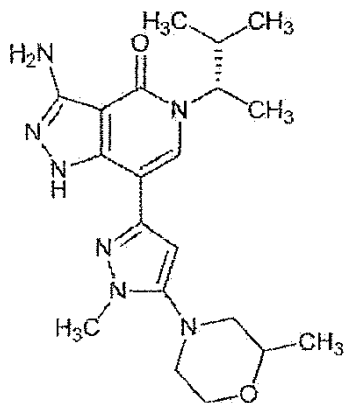
Una mezcla de 3-amino-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (62 mg) obtenida en el ejemplo 39, óxido de platino(IV) (8 mg) y metanol (5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH_4HCO_3 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en éter dietílico para dar el compuesto del título (28 mg).

10

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,4.

Ejemplo 59

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-metilmorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



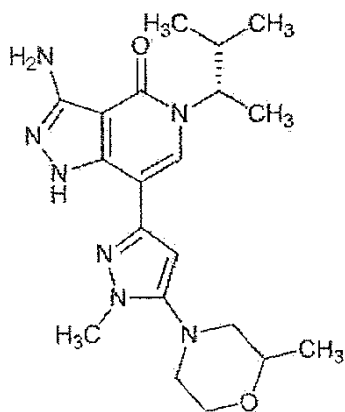
- 5 Una mezcla diastereoisomérica (110 mg) de 3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-metilmorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 31 se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALCEL (marca registrada) OD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/1 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (53 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (22 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400,1.

>99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALCEL OD, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/1 (v/v/v), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 15,46 min))

15 Ejemplo 60

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-metilmorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



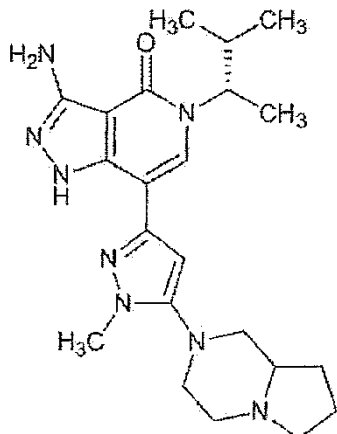
- 20 Una mezcla diastereoisomérica (110 mg) de 3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-metilmorfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 31 se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALCEL OD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/1 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (32 mg) que tiene un tiempo de retención más largo. El sólido obtenido (32 mg) se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (15 mg).

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400,1.

>99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALCEL OD, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 900/100/1 (v/v/v), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 17,79 min))

Ejemplo 61

3-amino-7-(5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



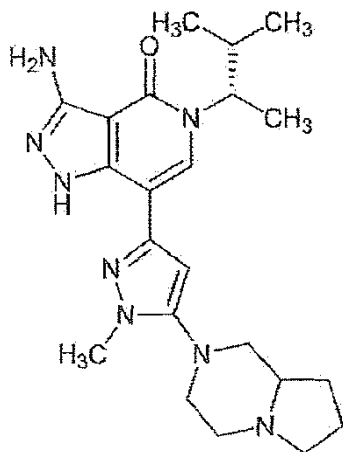
- 5 Una mezcla diastereoisomérica (179 mg) de 3-amino-7-(5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 32 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 20 mm DIx250 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (81 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. El sólido obtenido (81 mg) se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (23 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 425,2.

>99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 mm DIx150 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v), caudal: 4 ml/min, tiempo de retención: 4,11 min))

15 Ejemplo 62

3-amino-7-(5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



- 20 Una mezcla diastereoisomérica (179 mg) de 3-amino-7-(5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 32 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 20 mm DIx250 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/2-propanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (70 mg) que tiene un tiempo de retención más largo. El sólido obtenido (70 mg) se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (35 mg).

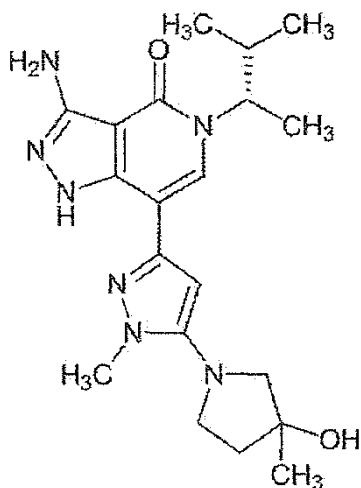
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 425,2.

>99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK AD-H, 4,6 mm DIx150 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil:

dióxido de carbono/2-propanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v), caudal: 4 ml/min, tiempo de retención: 5,23 min))

Ejemplo 63

3-amino-7-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



5

Una mezcla diastereoisomérica (100 mg) de 3-amino-7-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 33 se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 60/40/0,1 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (47 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. El sólido obtenido (47 mg) solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (36 mg).

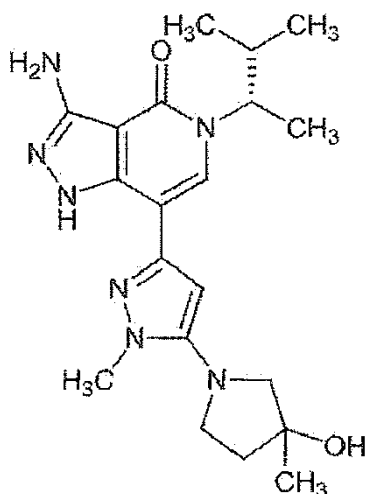
10

>99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 60/40/0,1 (v/v/v), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 15,39 min))

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,2.

15 Ejemplo 64

3-amino-7-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



20

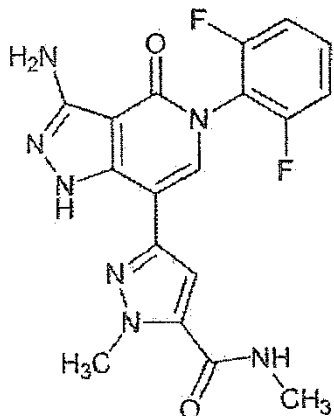
Una mezcla diastereoisomérica (100 mg) de 3-amino-7-(5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 33 se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 60/40/0,1 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (41 mg) que tiene un tiempo de retención más largo. El sólido obtenido (41 mg) solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (26 mg).

>99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm Dlx250 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 60/40/0,1 (v/v/v), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 22,65 min))

MS (ESI+): [M+H]⁺ 400,1.

Ejemplo 65

- 5 3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida



A) N-(2,6-difluorofenil)-3-oxobutanamida

- 10 A una mezcla de 2,6-difluoroanilina (5,00 g), 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (7,16 g) y tetrahidrofurano (13 ml) se añadió acetato de sodio (3,18 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,04 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,35 (3H, s), 3,67 (2H, s), 6,93-6,99 (2H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 8,77 (1H, s ancho).

- 15 B) N-(2,6-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)-3-oxobutanamida

- 20 A una mezcla de N-(2,6-difluorofenil)-3-oxobutanamida (5,00 g) obtenida en el ejemplo 65, etapa A y N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió gota a gota 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (6,32 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,70 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,32 (3H, s), 3,20 (6H, s), 6,89-6,96 (2H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,71 (1H, s), 10,37 (1H, s).

C) 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído

- 25 Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (5,14 ml) a N,N-dimetilformamida (4,27 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de N-(2,6-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)-3-oxobutanamida (3,70 g) obtenida en el ejemplo 65, etapa B, en N,N-dimetilformamida (30 ml) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo/salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,07 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,45-7,53 (1H, m), 10,38 (1H, s).

D) 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-3-((hidroxiimino)metil)piridin-2(1H)-ona

- 35 Una mezcla de 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (1,07 g) obtenida en el ejemplo 65, etapa C, hidrocloreto de hidroxilamina (414 mg), ácido clorhídrico concentrado (0,0120 ml) y 2-propanol (10 ml) se calentó a 100°C durante 2 h, y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,43 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,99-7,11 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40-7,48 (1H, m),

8,45 (1H, s).

E) 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución (7,0 ml) de 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-3-((hidroxiimino)metil)piridin-2(1H)-ona (800 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa D, en acetonitrilo se añadió oxicloruro de fósforo (0,341 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (600 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,49 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,46-7,54 (1H, m).

F) 5-bromo-4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución (5,0 ml) de 4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (670 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa E, en N,N-dimetilformamida se añadió N-bromosuccinimida (548 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (380 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11-7,16 (2H, m), 7,48-7,56 (1H, m), 7,73 (1H, s).

G) 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A una disolución de 5-bromo-4-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (270 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa F en etanol (10 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,135 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 90°C, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (332 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-7,12 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,39-7,47 (1H, m).

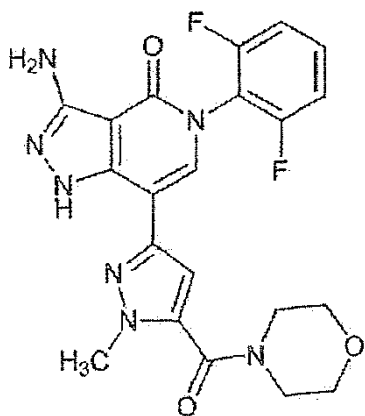
H) 3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida

De la misma forma que en el ejemplo 1, etapa H, se obtuvo el compuesto del título a partir de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 65, etapa G, y trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-3-ilo obtenido en el ejemplo de referencia 41.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺400,1.

Ejemplo 66

3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

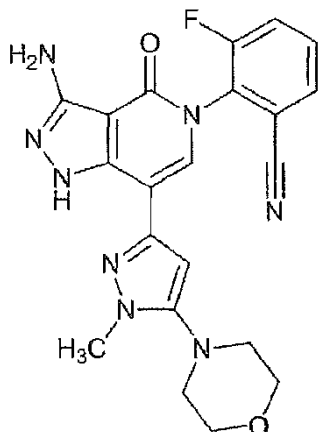


De la misma forma que en el ejemplo 1, etapa H, se obtuvo el compuesto del título a partir de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 65, etapa G, y trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1H-pirazol-3-ilo obtenido en el ejemplo de referencia 41.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺456,1.

Ejemplo 67

2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo



5 A) N-(2-ciano-6-fluorofenil)-3-oxobutanamida

A una mezcla de 2-amino-3-fluorobenzonitrilo (41,9 g), acetato de sodio (30,3 g) y tolueno (200 ml) se añadió dicetena (28,2 ml) a 0°C a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. A la mezcla de reacción se añadieron secuencialmente tolueno (150 ml) y dicetena (4,7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recrystalizó en éter diisopropílico/etanol para dar el compuesto del título (48,64 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 221,2.

15 B) N-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanamida

A una mezcla de N-(2-ciano-6-fluorofenil)-3-oxobutanamida (48,60 g) obtenida en el ejemplo 67, etapa A, y N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió gota a gota 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (52,6 g) a 0°C a lo largo de 10 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo y se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/éter diisopropílico, y después éter diisopropílico para dar el compuesto del título (26,16 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 276,1.

20 C) 2-(4-cloro-3-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-fluorobenzonitrilo

A una disolución de N-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanamida (11,00 g) obtenida en el ejemplo 67, etapa B, en N,N-dimetilformamida (150 ml) se añadió cloruro de (clorometileno)dimetilamonio (24,9 g) enfriando con hielo, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió a agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un aceite naranja. El aceite obtenido se cristalizó en éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (2,81 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 277,1.

30 D) 2-(4-cloro-3-((hidroxiimino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-fluorobenzonitrilo

Una mezcla de 2-(4-cloro-3-formil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-fluorobenzonitrilo (2,70 g) obtenida en el ejemplo 67, etapa C, hidroccloruro de hidroxilamina (814 mg), acetato de sodio (1,60 g) y metanol (60 ml)/agua (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada. El sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con agua, 2-propanol y éter dietílico para dar el compuesto del título (2,39 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 292,0.

E) 4-cloro-1-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

5 A una disolución de 2-(4-cloro-3-((hidroxiimino)metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-fluorobenzonitrilo (8,0 g) obtenida en el ejemplo 67, etapa D, en acetonitrilo (180 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,98 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en éter diisopropílico/metanol, y el sólido obtenido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (7,05 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 274,2.

F) 5-bromo-4-cloro-1-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

10 A una disolución de 4-cloro-1-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (4,0 g) obtenida en el ejemplo 67, etapa E, en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió N-bromosuccinimida (3,90 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,10 g).

15 MS (ESI+): [M+H]⁺ 352,1.

G) 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

20 Una disolución de 5-bromo-4-cloro-1-(2-ciano-6-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (4,35 g) obtenida en el ejemplo 67, etapa F, e hidrazina monohidrato (0,658 ml) en etanol (32 ml)/tetrahidrofurano (64 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 30 min. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,12 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,08 (2H, s ancho), 7,12 (1H, s), 7,45-7,65 (3H, m), 10,46 (1H, s ancho).

25 H) 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

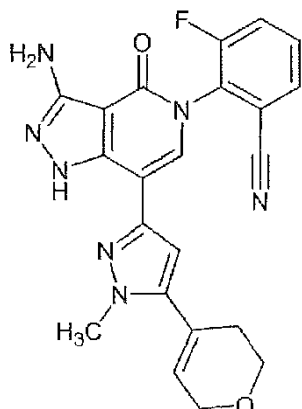
30 Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (200 mg) obtenida en el ejemplo 67, etapa G, 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (292 mg), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (22 mg), acetato de potasio (113 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (212 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,574 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto obtenido solidificó en metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (38 mg).

35 MS (ESI+): [M+H]⁺ 435,3.

40

Ejemplo 68

2-(3-amino-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

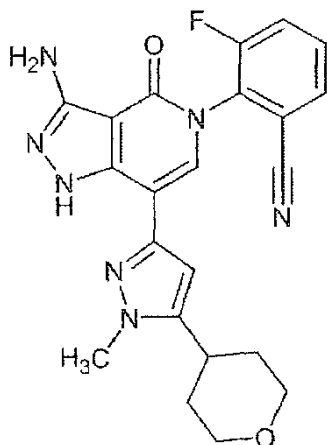


- 5 Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (200 mg) obtenida en el ejemplo 67, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (292 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg), acetato de potasio (113 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 3-bromo-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol (209 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 67 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,574 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo obtenido solidificó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (53 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 432,3.

Ejemplo 69

- 20 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

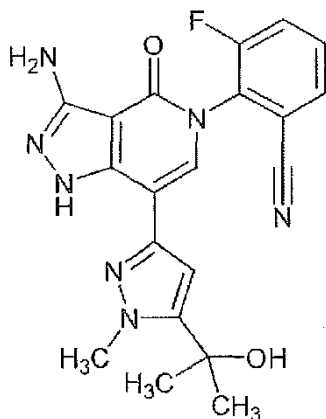


- 25 Una disolución de 2-(3-amino-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (53 mg) obtenida en el ejemplo 68 y óxido de platino(IV) (10 mg) en metanol (40 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió más óxido de platino (IV) (10 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. El material insoluble se separó a través de celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto de purificación bruto obtenido se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contenía AcONH₄ 5 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (9 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 434,3.

Ejemplo 71

2-(3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo



5

Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (300 mg) obtenida en el ejemplo 67, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (438 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg), acetato de potasio (169 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (283 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 4 en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,862 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (149 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo y metanol/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se concentró a presión reducida, y se cristalizó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (43 mg).

10

15

20

MS (ESI+): [M+H]⁺ 408,3.

Ejemplo 70

El compuesto del ejemplo 70 se obtuvo por un método similar al ejemplo 1, etapa H, o ejemplo 58 o un método de acuerdo con los mismos usando 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo obtenido en el ejemplo 67, etapa G, y un compuesto haluro correspondiente al compuesto del ejemplo 70. MS en la tabla muestra los valores medidos. El compuesto haluro usado para la síntesis del compuesto del ejemplo 70 se sintetizó de acuerdo con el método descrito en el siguiente ejemplo de referencia 14, o un método análogo al mismo.

25

Tabla 2

Ej. n°	nombre IUPAC	estructura	MS
68	2-(3-amino-7-(5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		432,3

Ej. n°	nombre IUPAC	estructura	MS
69	2-(3-amino-7-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		434,3
70	2-(3-amino-7-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		448,1
71	2-(3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		408,3

Ejemplos 72 y 73

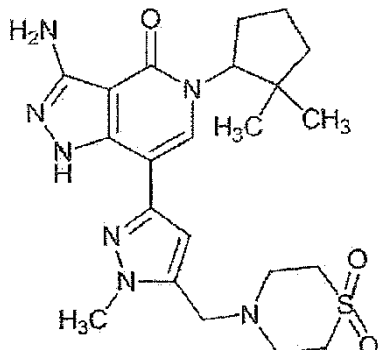
5 Los compuestos de los ejemplos 72 y 73 se obtuvieron por un método similar al ejemplo 1, o un método de acuerdo con el mismo y usando 2,2-dimetilciclopentanamina, y los compuestos haluro correspondientes a los compuestos de los ejemplos 72 y 73, o compuestos de trifluorometanosulfonato correspondientes a los compuestos de los ejemplos 72 y 73. MS en muestra los valores medidos. Los compuestos haluro o compuestos trifluorometanosulfonato usados para la síntesis de los compuestos de los ejemplos 72 y 73 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en los ejemplos de referencia 12 y 60, o un método análogo al mismo.

Tabla 3

Ej. n°	nombre IUPAC	estructura	MS
72	3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		474,4
73	3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,1

Ejemplo 74

3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



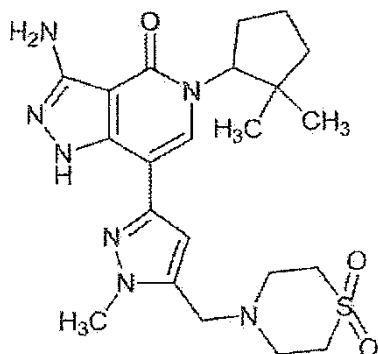
- 5 Un racemato (105 mg) de 3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 72 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALCEL OJ-H, 20 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (44 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. Al sólido obtenido (44 mg) se añadió éter dietílico y el material insoluble se separó por filtración para dar el compuesto del título (41 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 474,4.

99% ee (SFC (columna: CHIRALCEL OJ-H, 4,6 mm DI×150 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 5,0 ml/min, tiempo de retención: 3,01 min))

Ejemplo 75

- 15 3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



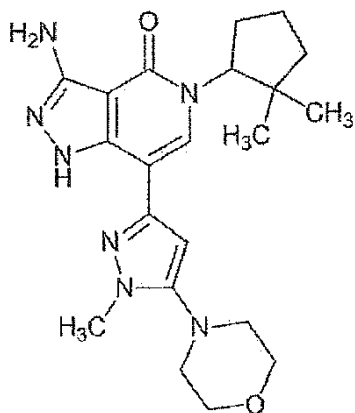
- 20 Un racemato (105 mg) de 3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(5-((1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 72 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALCEL OJ-H, 20 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (48 mg) que tiene un tiempo de retención más largo. Al sólido obtenido (48 mg) se añadió éter dietílico, y el material insoluble se separó por filtración para dar el compuesto del título (41 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 474,4.

- 25 99% ee (SFC (columna: CHIRALCEL OJ-H, 4,6 mm DI×150 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 5,0 ml/min, tiempo de retención: 4,80 min))

Ejemplo 76

3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



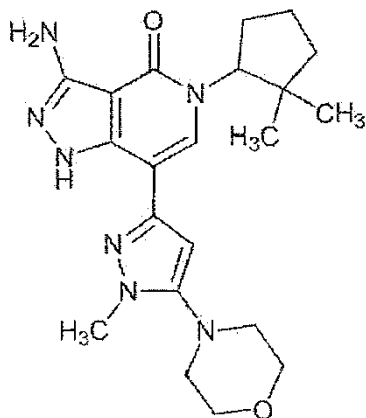
- 5 Un racemato (210 mg) de 3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 73 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (101 mg) que tiene un tiempo de retención más corto. El sólido obtenido (101 mg) se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 412,1.

- 10 99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 4,6 mm DIx150 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 4 ml/min, tiempo de retención: 2,45 min))

Ejemplo 77

3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



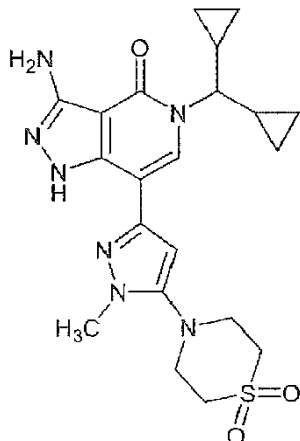
- 15 Un racemato (210 mg) de 3-amino-5-(2,2-dimetilciclopentil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 73 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (103 mg) que tiene un tiempo de retención más largo. El sólido obtenido (103 mg) se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (81 mg).

- 20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 412,1.

99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 4,6 mm DIx150 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 4 ml/min, tiempo de retención: 3,43 min))

Ejemplo 78

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



5 A) 1-(d ciclopropilmetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una mezcla de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (5,0 g), trifenilfosfina (13,1 g), d ciclopropilmetanol (7,47 g) y tetrahidrofurano (100 ml) se añadió azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (11,7 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico, y se añadió óxido de trifenilfosfina (5 mg). El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar un producto de purificación bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un compuesto del título bruto (8,80 g).

15 MS (ESI+): [M+H]⁺ 245,3.

B) 5-bromo-1-(d ciclopropilmetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(d ciclopropilmetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (1,88 g) obtenida en el ejemplo 78, etapa A, N-bromosuccinimida (1,78 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió más N-bromosuccinimida (1,78 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,27 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,33-0,61 (6H, m), 0,68-0,79 (2H, m), 0,96-1,17 (2H, m), 3,81 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,44 (3H, s), 7,82 (1H, s).

C) 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

25 Una mezcla de 5-bromo-1-(d ciclopropilmetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (2,27 g) obtenida en el ejemplo 78, etapa B, hidrazina monohidrato (1,06 g) y etanol (30 ml) se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, tetrahidrofurano, y agua, y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,99 g).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 323,3.

D) 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

35 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (107 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina (237 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 16, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una

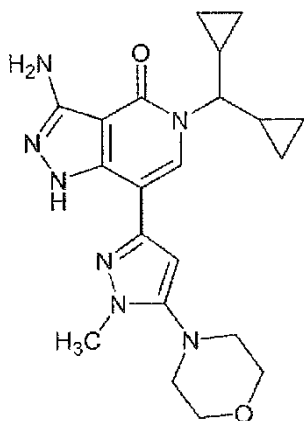
40

atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después metanol/acetato de etilo), y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). A la fracción obtenida se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetonitrilo/éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (62 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 458,4.

10 Ejemplo 79

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



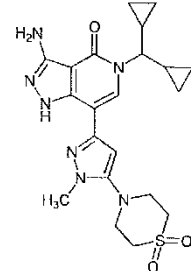
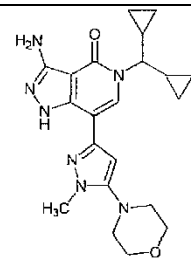
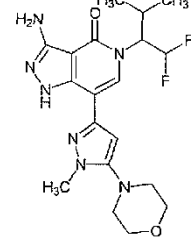
Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (107 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (183 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). Se añadió acetato de etilo a la fracción obtenida, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (97 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 410,5.

Ejemplo 80

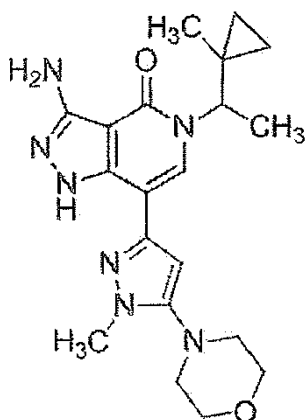
El compuesto del ejemplo 80 se obtuvo por un método similar al ejemplo 4, o un método de acuerdo con el mismo y usando el alcohol correspondiente al compuesto del ejemplo 80, y un compuesto haluro correspondiente al compuesto del ejemplo 80, y 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo. MS en la tabla muestra valores medidos. El compuesto haluro usado para la síntesis del compuesto del ejemplo 80 se sintetizó por el método descrito en el ejemplo de referencia 12 o un método de acuerdo con el mismo. El alcohol usado para la síntesis del compuesto del ejemplo 80 se sintetizó por el método descrito en el ejemplo de referencia 74 o un método de acuerdo con el mismo.

Tabla 4

Ej. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
78	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(1,1-dioxidoti morfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		458,4
79	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		410,5
80	3-amino-5-(1,1-difluoro-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		422,3

Ejemplo 81

5 3-amino-5-(1-(1-metilciclopropil)etil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



A) N-(1-(1-metilciclopropil)etil)-β-alaninato de etilo

10 Una mezcla de hidrocloreto de 1-(1-metilciclopropil)etanamina (500 mg), acrilato de etilo (369 mg), trietilamina (373 mg) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (560 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,12-0,27 (2H, m), 0,33-0,44 (2H, m), 0,98 (3H, s), 1,12 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,26 (3H, t,

J = 7,2 Hz), 1,92 (1H, q, J = 6,7 Hz), 2,00-2,50 (1H, ancho), 2,50-2,60 (2H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 2,94-3,09 (1H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz).

B) N-(cianoacetil)-N-(1-(1-metilciclopropil)etil)-β-alaninato de etilo

5 A una mezcla de N-(1-(1-metilciclopropil)etil)-β-alaninato de etilo (560 mg) obtenido en el ejemplo 81, etapa A, ácido cianoacético (478 mg), N,N-diisopropiletilamina (726 mg) y tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió gota a gota una disolución al 50% (2325 mg) de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano en acetato de etilo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (630 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 266,9.

C) 4-hidroxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo

15 A una mezcla de N-(cianoacetil)-N-(1-(1-metilciclopropil)etil)-β-alaninato de etilo (620 mg) obtenido en el ejemplo 81, etapa B, y tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (313 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron éter diisopropílico y acetato de etilo, y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto del título (282 mg).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 220,9.

D) 4-metoxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo

25 A una mezcla de 4-hidroxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo (270 mg) obtenido en el ejemplo 81, etapa C, y tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 51,5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió sulfato de dimetilo (387 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (170 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 234,9.

E) 4-metoxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

35 A una mezcla de 4-metoxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo (160 mg) obtenida en el ejemplo 81, etapa D, y xileno (10 ml) se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (171 mg), y la mezcla se agitó a 140°C durante 8 h. Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (155 mg) adicional y la mezcla se agitó a 140°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (94 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 233,2.

F) 5-bromo-4-metoxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

40 Una mezcla de 4-metoxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (90 mg) obtenida en el ejemplo 81, etapa E, N-bromosuccinimida (83 mg) y N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (90 mg).

45 MS (ESI+): [M+H]⁺ 310,9.

G) 3-amino-7-bromo-5-(1-(1-metilciclopropil)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

50 Una mezcla de 5-bromo-4-metoxi-1-(1-(1-metilciclopropil)etil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (90 mg) obtenido en el ejemplo 81, etapa F, hidrazina monohidrato (72,4 mg) y etanol (3 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 310,9.

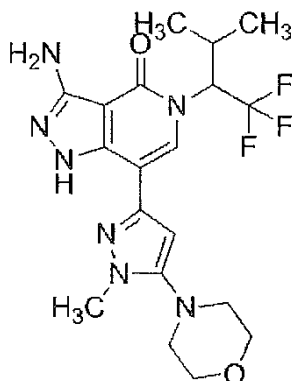
H) 3-amino-5-(1-(1-metilciclopropil)etil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

5 A una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(1-(1-metilciclopropil)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (80 mg) obtenida en el ejemplo 81, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (131 mg), acetato de potasio (50,5 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (44,6 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (95 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12 en N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,257 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (29,7 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo), y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (4 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 398,2.

20 Ejemplo 82

3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



A) 2-ciano-N-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)acetamida

25 A una disolución de 1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina hidrocloreto (1,8 g) en acetato de etilo (20 ml) se añadieron sucesivamente ácido 2-cianoacético (1,7 g), diisopropiletilamina (5,3 ml), y una disolución 1,7 M (8,9 ml) de anhídrido propilfosfónico (trímero cíclico) en acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,1 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97-1,09 (6H, m), 2,14-2,39 (1H, m), 3,40-3,59 (2H, m), 4,43-4,59 (1H, m), 6,12 (1H, s ancho).

B) 2-ciano-5,5-dimetoxi-3-oxo-N-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)pentanamida

35 En un baño de hielo, a una disolución de ácido 3,3-dimetoxipropanoico (2,7 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (4,2 ml) y clorocarbonato de metilo (1,6 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La sal resultante se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un anhídrido de ácido mixto.

40 A una disolución de 2-ciano-N-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)acetamida (2,1 g) obtenida en el ejemplo 82, etapa A, en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0,89 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En un baño de hielo, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución del anhídrido de ácido mixto obtenido antes en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,0 g) como un producto de purificación bruto.

MS (ESI-), encontrado: 323,1.

5 C) 4-hidroxi-2-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución de 2-ciano-5,5-dimetoxi-3-oxo-N-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)pentanamida (4,0 g) como un producto de purificación bruto obtenido en el ejemplo 82, etapa B, en metanol (35 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,65 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche.

10 Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (450 mg).

MS (ESI-), encontrado: 259,1.

D) 4-metoxi-2-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

15 A una disolución de 4-hidroxi-2-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (450 mg) obtenido en el ejemplo 82, etapa C, en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (720 mg) y yoduro de metilo (0,33 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (210 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 275,2.

E) 5-bromo-4-metoxi-2-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

25 A una disolución de 4-metoxi-2-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (210 mg) obtenida en el ejemplo 82, etapa D, en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (200 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 353,2.

F) 3-amino-7-bromo-5-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

35 A una disolución de 5-bromo-4-metoxi-2-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (120 mg) obtenida en el ejemplo 82, etapa E, en etanol (5,0 ml) se añadió hidrazina monohidrato (53 mg), y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 353,2.

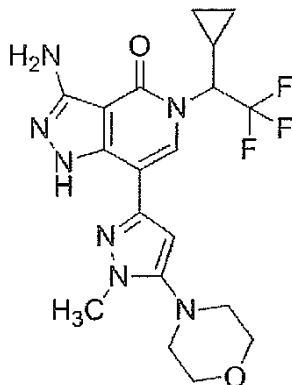
G) 3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

40 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (123 mg) obtenida en el ejemplo 82, etapa F, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (177 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg), acetato de potasio (68 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (120 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,348 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). Se añadió acetato de etilo a la fracción obtenida, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en hexano/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (49 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 440,4.

Ejemplo 83

3-amino-5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



5

A) 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)acetamida

A una disolución de hidrocloruro de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanamina (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron sucesivamente ácido 2-cianoacético (1,9 g), diisopropiletilamina (6,0 ml) y una disolución 1,7 M (14 ml) de anhídrido propilfosfónico (trímero cíclico) en acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,7 g).

10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,34-0,47 (1H, m), 0,51-0,68 (2H, m), 0,73-0,88 (1H, m), 1,07 (1H, dtt, $J = 9,6, 8,1, 4,8$ Hz), 3,48 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,93 (1H, tq, $J = 9,5, 7,1$ Hz), 6,80 (1H, s ancho).

15

B) 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-5,5-dimetoxi-3-oxopentanamida

En un baño de hielo, a una disolución de ácido 3,3-dimetoxipropanoico (2,2 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron sucesivamente gota a gota trietilamina (3,5 ml) y clorocarbonato de metilo (0,98 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La sal resultante se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un anhídrido de ácido mixto.

20

A una disolución de 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)acetamida (1,7 g) obtenida en el ejemplo 83, etapa A, en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0,73 g) a 0°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En un baño de hielo, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución del anhídrido de ácido mixto obtenido antes en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, después metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,4 g).

25

30 MS (ESI-), encontrado: 321,2.

C) 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución de 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-5,5-dimetoxi-3-oxopentanamida (2,4 g) obtenida en el ejemplo 83, etapa B, en metanol (30 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 M (37 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 48 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, y después metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,0 g) como un producto de purificación bruto.

35

MS (ESI-), encontrado: 257,1.

40 D) 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución del producto de purificación bruto del 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-

dihidropiridina-3-carbonitrilo (1,0 g) obtenido en el ejemplo 83, etapa C, en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (1,6 g) y yoduro de metilo (0,73 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (180 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 273,2.

E) 5-bromo-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución de 1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (180 mg) obtenida en el ejemplo 83, etapa D, en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (180 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (180 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 351,2.

F) 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A una disolución de 5-bromo-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (180 mg) obtenida en el ejemplo 83, etapa E, en etanol (30 ml) se añadió hidrazina monohidrato (78 mg), y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió acetato de etilo/tetrahidrofurano/agua al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (170 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 351,2.

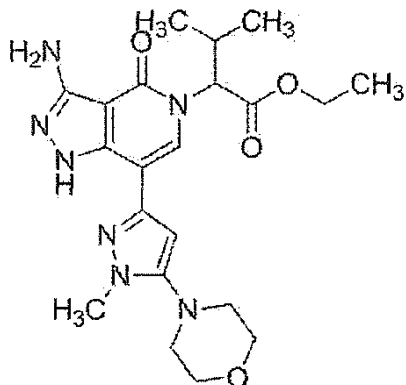
G) 3-amino-5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (165 mg) obtenida en el ejemplo 83, etapa F, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (239 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (81 mg), acetato de potasio (92 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (162 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,470 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo, que además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). Se añadió acetato de etilo a la fracción obtenida, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (27 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 438,4.

Ejemplo 84

2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo



5 A) 2-(3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo

Una mezcla de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (5,0 g), 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo (10,4 g), carbonato de cesio (32,6 g) y N,N-dimetilformamida (75 ml) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y después salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,11 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 279,2.

15 B) 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo

De la misma forma que en el ejemplo 81, etapas F a G, se obtuvo el compuesto del título a partir de 2-(3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo obtenido en el ejemplo 84, etapa A.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 357,1.

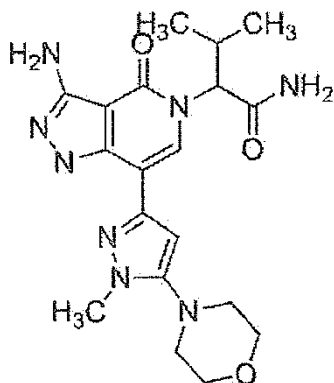
20 C) 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo

De la misma forma que en el ejemplo 81, etapa H, se obtuvo el compuesto del título a partir de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo obtenido en el ejemplo 84, etapa B, y 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina obtenida en el ejemplo de referencia 12.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 444,2.

Ejemplo 85

25 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanamida



A) ácido 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoico

5 A una mezcla de 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo (780 mg) obtenida en el ejemplo 84 y etanol (10 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,52 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M enfriando con hielo, y se extrajo 5 veces con acetato de etilo-tetrahidrofurano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (660 mg).

10 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 416,2.

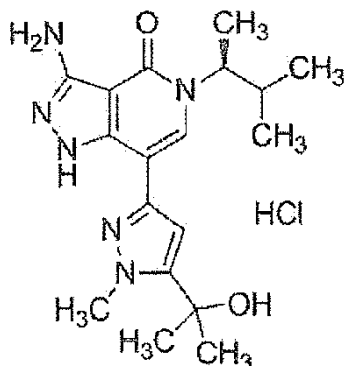
B) 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanamida

15 A una mezcla de ácido 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoico (660 mg) obtenido en el ejemplo 85, etapa A, sal de amonio del 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (363 mg), trietilamina (0,443 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (457 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo 5 veces con acetato de etilo-tetrahidrofurano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida-acetato de etilo-éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (512 mg).

20 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 415,3.

Ejemplo 86

25 hidrocloreuro de 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-yl)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



30 A una disolución de 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (350 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa H, en etanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (disolución acuosa 2,0 M, 0,49 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se recristalizó (etanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (284 mg).

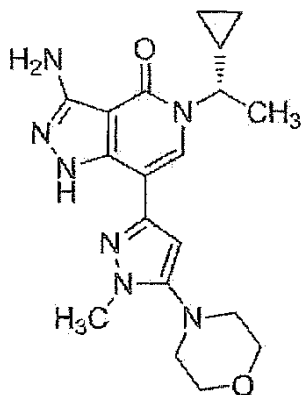
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,66 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54 (6H, s), 2,02-2,15 (1H, m), 3,18-3,97 (5H, m), 4,04 (3H, s), 4,63-4,71 (1H, m), 6,74 (1H, s), 7,73 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359,4.

35

Ejemplo 87

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona



5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (342 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (117 mg), acetato de potasio (132 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (248 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12 en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,673 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 10 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar un sólido amarillo. El sólido obtenido solidificó en acetato de etilo/hexano para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se recrystalizó en acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (52 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 384,4.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,33-0,41 (1H, m), 0,45-0,54 (2H, m), 0,68-0,77 (1H, m), 1,09-1,20 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,93-3,01 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,83-3,90 (4H, m), 4,36-4,52 (1H, m), 4,74 (2H, s ancho), 6,03 (1H, s), 7,52 (1H, s), 10,46 (1H, s ancho).

>99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK ASH, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 800/200/3 (v/v/v), caudal: 3 ml/min, tiempo de retención: 4,84 min))

Ejemplo 88

25 3-amino-5-(dicropropilmetil)-7-(5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(dicropropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (110 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (173 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (59 mg), acetato de potasio (67 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltiormorfolina (165 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 75 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,34 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (39 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 30 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 5 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (8 mg).

Ejemplo 89

40 3-amino-5-(dicropropilmetil)-7-(5-(1-isobutyryl-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(dicropropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg),

5 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona (235 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 76 y N,N-dimetilacetamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,62 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (77 mg).

Ejemplo 90

15 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(1-(isopropilsulfonyl)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(1-(isopropilsulfonyl)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (262 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 77 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,62 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a la mezcla obtenida y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo) y solidificó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (68 mg).

Ejemplo 91

35 3-amino-5-((1R)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona

A) 3-amino-7-bromo-5-((1R)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona

Un racemato (1,1 g) de 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona obtenida en el ejemplo 4, etapa C, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 800/200(v/v)) para dar el compuesto del título (539 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 297,1.

>99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 800/200(v/v), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención: 10,95 min))

45 B) 3-amino-5-((1R)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1R)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridín-4-ona (300 mg) obtenida en el ejemplo 91, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (513 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (175 mg), acetato de potasio (198 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (332 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 4 y N,N-dimetilacetamida (3 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,01 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (117 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se concentró

a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (141 mg).

Ejemplo 92

5 3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(4-isopropil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (342 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (117 mg), acetato de potasio (132 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-isopropilpiperazin-2-ona (304 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 78 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/metanol). El residuo solidificó en acetonitrilo para dar el compuesto del título (57 mg).

Ejemplo 93

20 hidrocloreuro de 3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A una mezcla de 3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (6,0 g) obtenida en el ejemplo 7, etapa B, y acetato de etilo (50 ml) se añadió disolución de ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (5,05 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración y los cristales obtenidos se cristalizaron (etanol/heptano) y se secaron a 50°C durante 3 h para dar el compuesto del título (2,43 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,12-0,22 (1H, m), 0,36-0,47 (2H, m), 0,58-0,70 (1H, m), 1,38-1,48 (4H, m), 1,54 (6H, s), 4,04 (3H, s), 4,16-4,24 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,90 (1H, s ancho).

Ejemplo 94

30 3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (342 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (117 mg), acetato de potasio (132 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (265 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 79, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (135 mg).

Ejemplo 95

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (110 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (188 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64 mg), acetato de potasio (73 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltiormorfolina (165 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 75 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,37 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (43 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y después se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (69 mg).

Ejemplo 96

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (342 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg), acetato de potasio (132 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina (297 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 16, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)), y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (143 mg).

Ejemplo 97

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(1-isobutiril-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (256 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), acetato de potasio (99 mg) y N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona (192 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 76 y N,N-dimetilacetamida (2 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,51 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)), y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (53 mg).

Ejemplo 98

3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(1-(isopropilsulfonil)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 7, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (256 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), acetato de potasio (99 mg) y N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(1-(isopropilsulfonil)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (213 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 77 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,51 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (91 mg).

Ejemplo 99

3-amino-5-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A) 2-(3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo

- 5 Una mezcla de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (5,56 g), 2-bromopropanoato de etilo (10,1 g), carbonato de cesio (36,2 g) y N,N-dimetilformamida (75 ml) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y después salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (6,12 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 250,8.

B) 2-(5-bromo-3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo

- 15 A una disolución de 2-(3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo (6,1 g) obtenido en el ejemplo 99, etapa A en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadió N-bromosuccinimida (5,21 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6,41 g).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 328,8.

C) 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)propanoato de etilo

- 25 Una mezcla de 2-(5-bromo-3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de etilo (3,0 g) obtenido en el ejemplo 99, etapa B, hidrazina monohidrato (1,37 g) y etanol (40 ml) se agitó a 90°C durante 40 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,36 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 328,8.

- 30 D) 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)propanoato de etilo

- Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)propanoato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo 99, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,54 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (527 mg), acetato de potasio (596 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (1,12 g) obtenida en el ejemplo de referencia 12 y N,N-dimetilformamida (3 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 3,04 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (351 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/metanol). El sólido amarillo obtenido se lavó con acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (305 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 416,3.

E) 3-amino-5-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

- 45 A una mezcla de 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)propanoato de etilo obtenido en el ejemplo 99, etapa D y tetrahidrofurano (7 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, disolución en éter dietílico) (0,64 ml) a -78°C. En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico a 0°C, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y después por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de diol-sílice, acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetonitrilo/acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (10 mg).

Ejemplo 100

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2R)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A) 3-amino-7-bromo-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

- 5 Un racemato (7,89 g) de 3-amino-7-bromo-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona obtenida en el ejemplo 2, etapa G, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DIx500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 600/400(v/v)) para dar el compuesto del título (3,48 g) que tiene un tiempo de retención más largo.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 299,1.

- 10 >99,9% ee (HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 4,6 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol = 600/400 (v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 12,14 min))

B) 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2R)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

- 15 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 100, etapa A, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (146 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (109 mg).
- 20
- 25

Ejemplo 101

- 30 3-amino-7-(5-(isopropil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

- Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (87 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-N-isopropil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina (175 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 80, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,50 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (219 mg).
- 35
- 40

Ejemplo 102

3-amino-7-(5-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

- Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (190 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (323 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (110 mg), acetato de potasio (125 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(isopropilsulfonyl)piperazina (335 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 81 y N,N-dimetilacetamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,64 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (73 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de
- 50
- 55

etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo), y el residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (166 mg).

5 Ejemplo 103

3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (288 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 82 y N,N-dimetilacetamida (2,0 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,70 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) para dar un producto de purificación bruto (169 mg). El producto de purificación bruto (169 mg) se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) para dar una fracción que tiene un tiempo de retención más corto. La fracción obtenida se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (7 mg).

Ejemplo 104

25 3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (288 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 82 y N,N-dimetilacetamida (2,0 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,70 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) para dar un producto de purificación bruto (169 mg). El producto de purificación bruto (169 mg) se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)) para dar una fracción que tiene un tiempo de retención más largo. La fracción obtenida se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (15 mg).

Ejemplo 105

45 3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (170 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (289 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg), acetato de potasio (112 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 6-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (205 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 83 y N,N-dimetilacetamida (2,0 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,57 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)), y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (56 mg).

Ejemplo 106

3-amino-7-(5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (340 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg), acetato de potasio (131 mg) y N,N-dimetilacetamida (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (231 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 84, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,67 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77 mg). En una atmósfera de argón, 10 la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a 15 presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (115 mg).

Ejemplo 107

3-amino-7-(5-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

20 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (170 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (289 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (98 mg), acetato de potasio (112 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 25 una mezcla de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(ciclopropilsulfonil)piperazina (298 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 85 y N,N-dimetilformamida (2 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,57 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de 30 etilo/metanol). El residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (138 mg).

Ejemplo 108

3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

35 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (190 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (323 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (110 mg), acetato de potasio (125 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (308 mg) obtenida en el ejemplo de 40 referencia 86 y N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,64 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (73 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/metanol). El residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (34 mg).

Ejemplo 109

3-amino-7-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

50 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (87 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (117 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 87 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,50 ml) y 55 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica,

hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió salmuera saturada, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (72 mg).

Ejemplo 110

3-amino-7-(5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (87 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-1H-pirazol (243 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 88 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,50 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió salmuera saturada, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (53 mg).

Ejemplo 111

3-amino-7-(5-(1-isobutiryl-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 1, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (255 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), acetato de potasio (98 mg) y N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona (190 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 76 y N,N-dimetilformamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,50 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). El disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a la mezcla obtenida, y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (55 mg).

Ejemplo 112

2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo

A) 2-(5-bromo-3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo

Una mezcla de 2-(3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo (7,0 g) obtenido en el ejemplo 84, etapa A, N-bromosuccinimida (5,37 g), y N,N-dimetilformamida (70 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. El disolvente se concentró hasta aproximadamente la mitad a presión reducida, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6,54 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 357,1.

B) 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo

A una disolución de 2-(5-bromo-3-ciano-4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilbutanoato de etilo (6,5 g) obtenido en

el ejemplo 112, etapa A en etanol (80 ml) se añadió hidrazina monohidrato (2,73 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante 40 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,12 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357,1.

C) ácido 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoico

Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoato de etilo (3,5 g) obtenido en el ejemplo 112, etapa B, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (19,6 ml) y etanol (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo-tetrahidrofurano. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,41 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 328,8.

D) 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanamida

A una mezcla de ácido 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanoico (3,4 g) obtenida en el ejemplo 112, etapa C, sal de amonio del 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (2,36 g), trietilamina (2,88 ml) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,97 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo-éter diisopropílico. El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,02 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327,8.

E) 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo

A una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanamida (2,02 g) obtenida en el ejemplo 112, etapa D, y piridina (60 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (2,99 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de sodio 2 M (36,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,12 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 309,8.

F) 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo

Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo (200 mg) obtenido en el ejemplo 112, etapa E, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (328 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (112 mg), acetato de potasio (127 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (238 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12 y N,N-dimetilformamida (1 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,65 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo), y el residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (71 mg).

Ejemplo 113

2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo

Un racemato (46 mg) de 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo obtenido en el ejemplo 112 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK IC, 20 mm Dlx250 mL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/300/3

(v/v/v)) para dar el compuesto del título que tiene un tiempo de retención más corto como un producto de purificación bruto (21 mg). El producto de purificación bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo), y el sólido obtenido solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (10 mg).

- 5 >99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v), caudal: 2,5 ml/min, tiempo de retención: 12,37 min))

Ejemplo 114

2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo

- 10 Un racemato (46 mg) de 2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo obtenido en el ejemplo 112 se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK IC, 20 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v)) para dar el compuesto del título que tiene un tiempo de retención más largo, como un producto de purificación bruto (21 mg). El producto de purificación bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo), y el sólido obtenido solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (11 mg).

>99% ee (SFC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: dióxido de carbono/metanol/dietilamina = 700/300/3 (v/v/v), caudal: 2,5 ml/min, tiempo de retención: 15,63 min))

Ejemplo 115

- 20 3-amino-5-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A) 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2-metilpropil)acetamida

- 25 A una mezcla de hidrocloreto de la 1-ciclopropil-2-metilpropan-1-amina (2,3 g), ácido 2-cianoacético (2,61 g), diisopropiltilamina (8,1 ml), y acetato de etilo (25 ml) se añadió una disolución 1,7 M (18,1 ml) de anhídrido propilfosfónico (trímero cíclico) en acetato de etilo a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo) para dar el compuesto del título (440 mg).

- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,23-0,50 (3H, m), 0,58-0,69 (1H, m), 0,75-0,89 (1H, m), 0,99 (6H, dd, J = 6,8, 5,7 Hz), 1,85-1,99 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,39 (2H, s), 5,76-6,29 (1H, ancho).

B) 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-5,5-dimetoxi-3-oxopentanamida

- 35 En un baño de hielo, a una disolución de ácido 3,3-dimetoxipropanoico (982 mg) y trietilamina (1,36 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota una disolución de clorocarbonato de metilo (830 mg) en tetrahidrofurano (15 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un anhídrido de ácido mixto.

- 40 A una disolución de 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2-metilpropil)acetamida (440 mg) obtenida en el ejemplo 115, etapa A, en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 215 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En un baño de hielo, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución del anhídrido de ácido mixto obtenido antes en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (500 mg) como un producto de purificación bruto.

MS (ESI-), encontrado: 295,2

C) 1-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

- 50 A una mezcla de 2-ciano-N-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-5,5-dimetoxi-3-oxopentanamida (500 mg) obtenida en el ejemplo 115, etapa B, 2,4,6-trimetilpiridina (1,23 g), yoduro de metilo (0,527 ml), y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,5 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y a 50°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro.

El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron carbonato de potasio (1,17 g), yoduro de metilo (0,53 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (100 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺246,9.

D) 5-bromo-1-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 1-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (100 mg) obtenido en el ejemplo 115, etapa C, N-bromosuccinimida (87 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (90 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺324,8.

E) 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 5-bromo-1-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (90 mg) obtenido en el ejemplo 115, etapa D, hidrazina monohidrato (42 mg) y etanol (3,0 ml) se agitó a 90°C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (80 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺324,9.

F) 3-amino-5-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (90 mg) obtenida en el ejemplo 115, etapa E, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (48 mg), acetato de potasio (54 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (102 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 12 y N,N-dimetilformamida (0,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,28 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo), y el residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (15 mg).

Ejemplo 116

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A) 5-bromo-4-metoxi-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (WO 2013/125543 A1) (1,76 g) y metanol (15 ml) se añadió metóxido de sodio (solución en metanol al 28%) (1,05 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 min. El material insoluble se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título (1,55 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 324,8.

B) 5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (943 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,19 g), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II) (158 mg), acetato de potasio (845 mg) y 1,2-dimetoxietano (5 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 100°C durante 16 h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron 5-bromo-4-metoxi-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (0,7 g) obtenido en el ejemplo 116, etapa A, 1,2-dimetoxietano (8 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 6,46 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (249 mg). En una atmósfera de argón, la

mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (223 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 385,1.

C) 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A una disolución de 5-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-metoxi-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (200 mg) obtenido en el ejemplo 116, etapa B, en etanol (3 ml) se añadió hidrazina monohidrato (33 µl), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió hidrazina monohidrato (10 µl), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (147 mg).

Ejemplo 117

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (147 mg) obtenida en el ejemplo 116, etapa C, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (62 mg) del compuesto del título que tenía el primer tiempo de retención. El producto de purificación bruto (62 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (49 mg).

(HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 11,47 min))

Ejemplo 118

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (147 mg) obtenida en el ejemplo 116, etapa C, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (25 mg) del compuesto del título que tenía el segundo tiempo de retención. El producto de purificación bruto (25 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (17 mg). (HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 12,84 min))

Ejemplo 119

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (147 mg) obtenida en el ejemplo 116, etapa C, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 20 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (52 mg) del compuesto del título que tenía el tercer tiempo de retención. El producto de purificación bruto (52 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (45 mg).

(HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DIx250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 15,40 min))

Ejemplo 120

3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

5 Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (147 mg) obtenida en el ejemplo 116, etapa C, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 20 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (23 mg) del compuesto del título que tenía el cuarto tiempo de retención. El producto de purificación bruto (23 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (23 mg).

10 (HPLC (columna: CHIRALPAK IC, 4,6 mm DI×250 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 400/600/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 23,84 min))

Ejemplo 121

15 2-(3-amino-7-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

20 Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (150 mg) obtenido en el ejemplo 67, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (219 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg), acetato de potasio (85 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (151 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 87 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,43 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (62 mg).

Ejemplo 122

2-(3-amino-7-(5-(isopropil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

35 Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (150 mg) obtenido en el ejemplo 67, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (219 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg), acetato de potasio (85 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-N-isopropil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina (150 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 80 and N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,43 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 123

2-(3-amino-7-(5-(ciclopentil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo

55 Una mezcla de 2-(3-amino-7-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo (150 mg) obtenida en el ejemplo 67, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (219 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg), acetato de potasio (85 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron

una mezcla de 3-bromo-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina (167 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 89 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,43 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, después acetato de etilo/metanol) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (56 mg).

Ejemplo 124

cis-3-(3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de cis-3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida (222 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 90 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (66 mg).

Ejemplo 125

3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de (3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (240 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 91 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en acetato de etilo y se recristalizó dos veces en metanol/acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (41 mg).

Ejemplo 126

3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((2R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (180 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (268 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg), acetato de potasio (104 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (167 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 92 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,53 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 127

1-(3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidine-4-carbonitrilo

5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidine-4-carbonitrilo (149 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 93, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en metanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (87 mg).

15 Ejemplo 128

3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

20 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (241 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 94 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo), y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (22 mg).

30 Ejemplo 129

3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

35 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)-1-metil-1H-pirazol (284 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 88 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo), y solidificó en hexano/acetato de etilo. El residuo solidificó en acetato de etilo/tetrahidrofurano/metanol para dar el compuesto del título (64 mg).

45 Ejemplo 130

3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(1-isobutiril-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

50 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona (222 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 76 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica,

55

hexano/acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano/metanol para dar el compuesto del título (69 mg).

Ejemplo 131

5 7-(5-(1-acetil-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)etanona (253 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 95 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (44 mg).

Ejemplo 132

20 3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(3-metoxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 65, etapa G, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (298 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg), acetato de potasio (115 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una mezcla de 3-bromo-5-(3-metoxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (285 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 96 y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,59 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo). El residuo solidificó en metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (29 mg).

Los compuestos de ejemplo producidos por los métodos de producción mencionados antes o métodos mostrados en los ejemplos, o un método análogo a los mismos, se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas muestra los valores medidos.

35 Tabla 5-1

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
88	3-amino-5-(díciclopropilmetil)-7-(5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		486,2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
89	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(1-isobutyryl-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		480,2
90	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(1-(isopropilsulfonil)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		516,2
91	3-amino-5-((1R)-1-ciclopropiletíl)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		357,2
92	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletíl)-7-(5-(4-isopropil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		439,2

Tabla 5-2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
93	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletíl)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		HCl	357,2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
94	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			466,1
95	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			460,2
96	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			432,1
97	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(1-isobutiril-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			454,1

Tabla 5-3

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
98	3-amino-5-((1S)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(1-(isopropilsulfonil)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		490,2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
99	3-amino-5-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		402,1
100	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2R)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		359,2
101	3-amino-7-(5-(isopropil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		372,3
102	3-amino-7-(5-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		491,2

Tabla 5-4

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
103	3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		427,3
104	3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		427,3

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
105	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		398,2
106	3-amino-7-(5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		406,2
107	3-amino-7-(5-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		489,3

Tabla 5-5

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
108	3-amino-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		463,1
109	3-amino-7-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		373,2

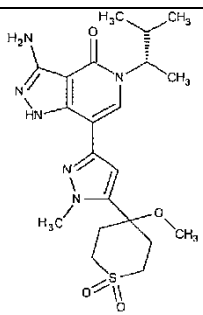
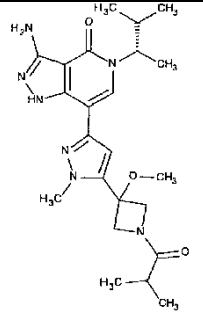
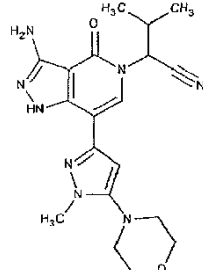
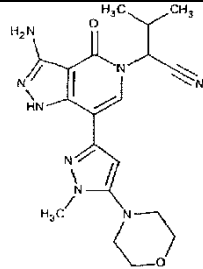
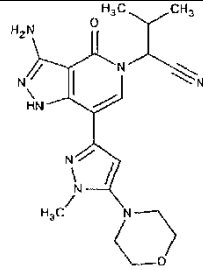
Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
110	3-amino-7-(5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		463,1
111	3-amino-7-(5-(1-isobutyryl-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		456,2
112	2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolín-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo		397,2

Tabla 5-6

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
113	2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolín-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo		397,2
114	2-(3-amino-7-(1-metil-5-(morfolín-4-il)-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo		397,2

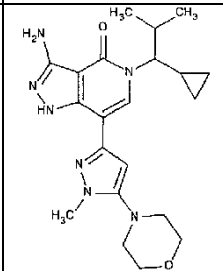
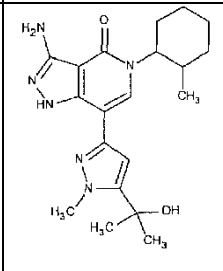
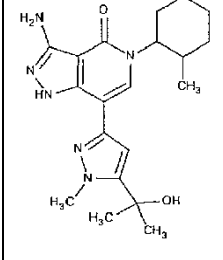
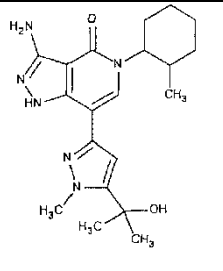
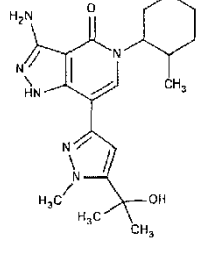
Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
115	3-amino-5-(1-ciclopropil-2-metilpropil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2
116	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		385,0
117	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		385,2

Tabla 5-7

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
118	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		385,2
119	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		385,2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
120	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metilciclohexil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		385,2
121	2-(3-amino-7-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		422,1
122	2-(3-amino-7-(5-(isopropil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		421,2

Tabla 5-8

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
123	2-(3-amino-7-(5-(ciclopentil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-fluorobenzonitrilo		447,1
124	cis-3-(3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida		498,1

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
125	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		453,0
126	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((2R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin -1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		469,2
127	1-(3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidine-4-carbonitrilo		463,1

Tabla 5-9

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
128	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		456,1
129	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		505,1

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
130	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(1-isobutyryl-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		498,1
131	7-(5-(1-acetil-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		470,1
132	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(3-metoxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		506,1

Tabla 5-10

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
133	3-amino-5-((1R)-1-ciclopropiletil)-7-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidín-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2
134	3-amino-7-(5-(ciclopentil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		398,2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
135	3-amino-7-(5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		414,2
136	3-amino-7-(5-(1-(isopropilsulfonyl)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		492,3
137	2-(3-amino-7-(5-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo		458,2

Tabla 5-11

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
138	2-(3-amino-7-(5-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo		458,1
139	2-(3-amino-7-(5-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-3-metilbutanonitrilo		458,1

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
140	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		455,2
141	1-(3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidine-4-carbonitrilo		449,0
142	((2R)-1-(3-(3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)acetonitrilo		451,1

Tabla 5-12

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
143	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		428,1
144	3-amino-5-(2,6-difluorofenil)-7-(5-(1-(isopropilsulfonil)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		534,2

Ejemplo 145

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (236 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron una disolución de 1-((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (133 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 92 en N,N-dimetilacetamida (2 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 146

20 3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

A) 4-metoxi-5-(1-metil-5-morfolino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

25 Una mezcla de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (1,211 g) obtenida en el ejemplo de referencia 12, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,499 g), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)d icloropaladio(II) (180 mg), acetato de potasio (966 mg) y 1,2-dimetoxietano (9 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 100°C durante 20 h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo. El material insoluble se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido negro. Al sólido obtenido se añadieron 1,2-dimetoxietano (15 ml), 5-bromo-4-metoxi-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (0,8 g) obtenido en el ejemplo 116, etapa A, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 7,38 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (284 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (733 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 412,1.

35 B) 3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

40 A una disolución de 4-metoxi-5-(1-metil-5-morfolino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metilciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (400 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 146, etapa A, en etanol (8 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,189 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (202 mg).

Ejemplo 147

45 3-amino-7-(5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

50 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (400 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (377 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (143 mg), acetato de potasio (243 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (345 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 100, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,238 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (143 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (250 mg).

Ejemplo 148

3-amino-7-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-(5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 147, óxido de platino(IV) (11 mg) y metanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (148 mg).

Ejemplo 149

10 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperazina (144 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 14, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en etanol/hexano para dar el compuesto del título (61 mg).

Ejemplo 150

25 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-1,4-diazepano (139 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 101, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (54 mg).

Ejemplo 151

40 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(3-oxa-8-aza[3.2.1]bicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (189 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 8-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (220 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 102, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en metanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (111 mg).

Ejemplo 152

3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (171 mg) obtenida en el ejemplo 146, etapa B, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: etanol/dietilamina = 1000/1 (v/v)), y se recogieron las fracciones que tenían los picos del primer al tercer tiempo de retención. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (24 mg) del compuesto del título que tenía el primer tiempo de retención. El producto de purificación bruto (24 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (22 mg).

(HPLC (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6 mm DI×100 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 6,80 min))

Ejemplo 153

3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (171 mg) obtenida en el ejemplo 146, etapa B, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: etanol/dietilamina = 1000/1 (v/v)), y se recogieron las fracciones que tenían los picos del primer al tercer tiempo de retención. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (63 mg) del compuesto del título que tenía el segundo tiempo de retención. El producto de purificación bruto (63 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (51 mg).

(HPLC (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6 mm DI×100 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 8,88 min))

Ejemplo 154

3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (171 mg) obtenida en el ejemplo 146, etapa B, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: etanol/dietilamina = 1000/1 (v/v)), y se recogieron las fracciones que tenían los picos del primer al tercer tiempo de retención. Las fracciones recogidas se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v)) para dar un producto de purificación bruto (33 mg) del compuesto del título que tenía el tercer tiempo de retención. El producto de purificación bruto (33 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (24 mg).

(HPLC (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6 mm DI×100 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 11,23 min))

Ejemplo 155

3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Un racemato (mezcla cis/trans) de 3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (171 mg) obtenida en el ejemplo 146, etapa B, se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI×500 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: etanol/dietilamina = 1000/1 (v/v)) para dar un producto de purificación bruto (74 mg) del compuesto del título que tenía el cuarto tiempo de retención. El producto de purificación bruto (74 mg) se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (57 mg).

(HPLC (columna: CHIRALPAK AD-3, 4,6 mm DI×100 mmL, fabricado por Daicel Corporación, fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 200/800/1 (v/v/v), caudal: 0,5 ml/min, tiempo de retención: 25,96 min))

Ejemplo 156

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (169 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 91, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA al 0,1%)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (22 mg).

Ejemplo 157

20 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

25 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron ((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (161 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 24, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetoneitrilo (que contiene TFA al 0,1%)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar un producto de purificación bruto. El producto de purificación bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo, y después acetato de etilo/metanol), y el sólido obtenido solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (17 mg).

Ejemplo 158

40 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

45 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (189 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (R)-3-bromo-1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol (233 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 103, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en metanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (65 mg).

Ejemplo 159

55 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida

en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (170 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 94, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (76 mg).

15 Ejemplo 160

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (169 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 98, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (72 mg).

Ejemplo 161

3-amino-7-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (180 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (283 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64 mg), acetato de potasio (109 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron trifluorometanosulfonato de 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo (151 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 70, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,557 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano, y después metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (21 mg).

Ejemplo 162

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (S)-2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrol[1,2-a]pirazina (159 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 104, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en etanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (21 mg).

Ejemplo 163

- 5 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((8aR)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (R)-2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolol[1,2-a]pirazina (159 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 105, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 164

- 20 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (161 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 26, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (42 mg).

Ejemplo 165

- 35 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo (185 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 69, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo a la mezcla obtenida, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 166

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

55 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una

atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (3S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol (152 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 25, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, hexano/acetato de etilo, y después metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (94 mg).

Ejemplo 167

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (314 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (161 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 27, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (70 mg).

Ejemplo 168

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (50 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (79 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg), acetato de potasio (30 mg) y N,N-dimetilacetamida (1 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron ((2S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (40 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 22, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,155 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano, y después metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6 mg).

Ejemplo 169

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (75 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (71 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (27 mg), acetato de potasio (46 mg) y N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol (63 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 23, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,232 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (27 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y además se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH₄HCO₃ 10 mM)). A la fracción obtenida se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera

saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (5 mg).

Ejemplo 170

5 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (189 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol (198 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 84, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en etanol/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (137 mg).

Ejemplo 171

20 (((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (210 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (198 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg), acetato de potasio (128 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (R)-((1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (306 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 107, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,650 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (245 mg).

Ejemplo 172

35 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de (((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo (237 mg) obtenido en el ejemplo 171, y una disolución (10 ml) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título (157 mg).

Ejemplo 173

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (300 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (283 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (107 mg), acetato de potasio (182 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol (195 mg), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,928 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (107 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (104 mg).

Ejemplo 174

3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona

5 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (189 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg), acetato de potasio (121 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (163 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,619 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (72 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla 10 de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (84 mg).

15 Ejemplo 175

N-(((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilacetamida

20 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (R)-N-(((1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilacetamida (175 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 108, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (60 mg).

30 Ejemplo 176

N-(((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida

35 Una mezcla de 3-amino-7-bromo-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg) obtenida en el ejemplo 78, etapa C, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (141 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg), acetato de potasio (91 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron (R)-N-(((1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida (226 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 109, disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,464 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (54 mg). En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 5 h. La mezcla de reacción se 40 enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se purificó más por cromatografía en gel de sílice (gel de diol-sílice, metanol/acetato de etilo). El sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (111 mg).

45 Los compuestos de ejemplo producidos por los métodos de producción mencionados antes o métodos mostrados en los ejemplos, o un método análogo a los mismos, se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas muestra valores medidos.

Tabla 6-1

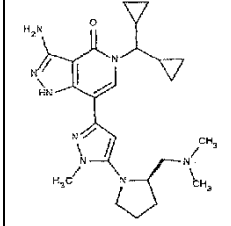
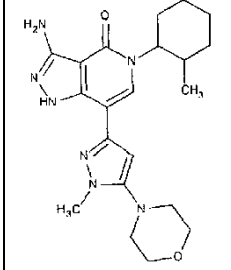
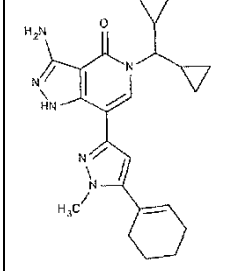
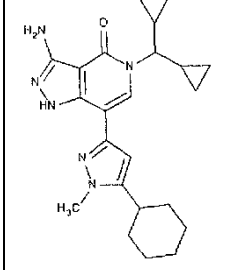
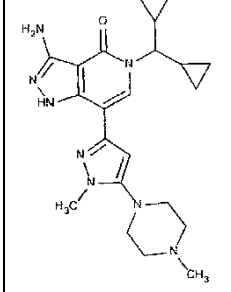
Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
145	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		451,2
146	3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2
147	3-amino-7-(5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		405,2
148	3-amino-7-(5-ciclohexil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		407,2
149	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		423,2

Tabla 6-2

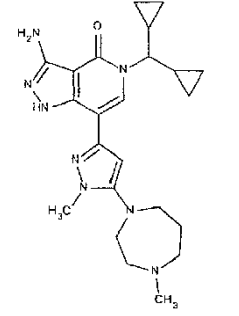
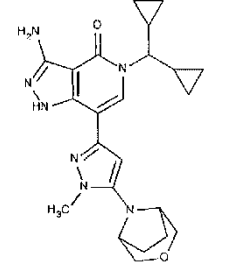
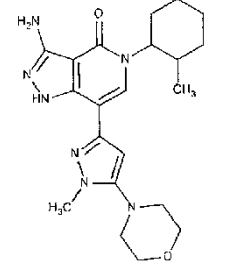
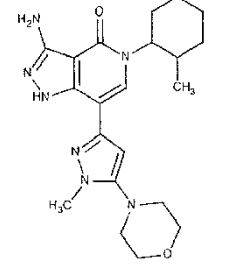
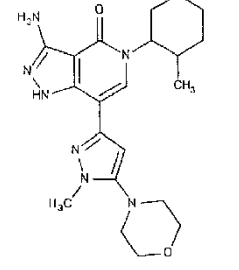
Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
150	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		437,2
151	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		436,2
152	3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2
153	3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2
154	3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2

Tabla 6-3

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
155	3-amino-5-(2-metilciclohexil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		412,2
156	3-amino-5-(diciclopropilmetil)-7-(5-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		437,3
157	3-amino-5-(diciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		424,2
158	3-amino-5-(diciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		477,3
159	3-amino-5-(diciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		438,2

Tabla 6-4

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
160	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		437,2
161	3-amino-7-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		365,2
162	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		449,3
163	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((8aR)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		449,2
164	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		424,2

Tabla 6-5

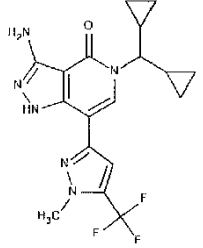
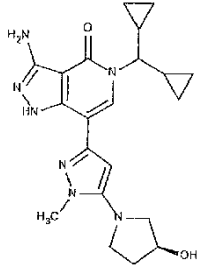
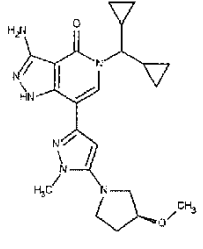
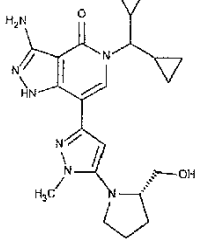
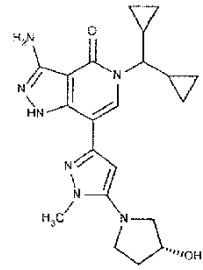
Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
165	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		393,2
166	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		410,2
167	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		424,2
168	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		424,2
169	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		410,2

Tabla 6-6

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
170	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			430,1
171	(((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo			537,3
172	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		2HCl	437,2
173	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			339,1
174	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			383,1

Tabla 6-7

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
175	N-(((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilacetamida		479,2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural	MS
176	N-(((2R)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida		515,2

Los compuestos mostrados en los siguientes ejemplos se pueden producir por los métodos de producción mencionados antes o métodos mostrados en los ejemplos y ejemplos de referencia, o un método análogo a los mismos.

5 Tabla 7-1

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
177	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2S)-2-((metilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
178	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
179	N-(((2S)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilacetamida	
180	N-(((2S)-1-(3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
181	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-2

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
182	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2S)-2-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
183	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-((metilsulfonil)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
184	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2S)-2-((metilsulfonil)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
185	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
186	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2S)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-3

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
187	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]non-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
188	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
189	3-amino-7-(5-(1-azaspiro[4.4]non-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
190	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(2-metil-2,5-diazaspiro[3.4]oct-5-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
191	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-4

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
192	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
193	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
194	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(3-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
195	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(3-(dimetilamino)fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
196	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(3-(metilamino)fenil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-5

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
197	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
198	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
199	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
200	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(5-(dimetilamino)-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-6

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
201	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(2-metil-5-(metilamino)fenil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
202	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1,2'-dimetil-1H,2'H-3,3'-bipirazol-5'-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
203	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(2'-metil-1H,2'H-3,3'-bipirazol-5'-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
204	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1',2'-dimetil-1'H,2'H-3,4'-bipirazol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
205	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(2-metil-1'H,2'H-3,4'-bipirazol-5-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-7

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
206	3-(3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo	
207	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
208	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
209	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-etil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
210	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-8

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
211	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
212	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(2,2-difluoroetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
213	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
214	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2S)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
215	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-(piperidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-9

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
216	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2S)-2-(piperidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
217	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
218	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2S)-2-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
219	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
220	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-10

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
221	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]hept-3-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
222	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2S)-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

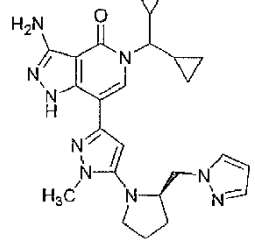
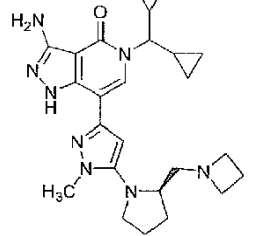
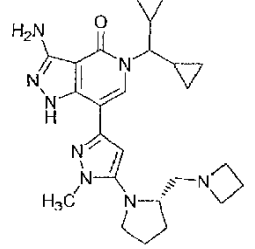
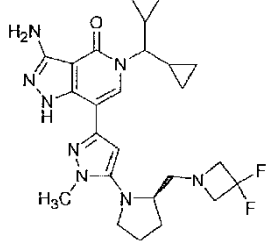
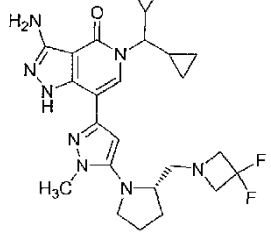
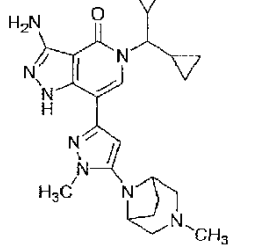
223	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-((2R)-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
224	3-amino-7-(5-((2R)-2-(azetidín-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
225	3-amino-7-(5-((2S)-2-(azetidín-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(d ciclopropilmetil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-11

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
226	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2R)-2-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
227	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-((2S)-2-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
228	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
229	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
230	3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-12

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
231	3-amino-5-(3,3-dimetilbutan-2-il)-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
232	3-amino-5-(3,3-dimetilbutan-2-il)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
233	3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(3,3-dimetilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
234	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-(1-metilciclobutil)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

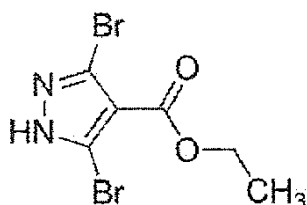
Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
235	3-amino-5-(1-(1-metilciclobutil)etil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Tabla 7-13

Ej. nº	nombre IUPAC	fórmula estructural
236	3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-(1-metilciclobutil)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
237	3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-(3-metiloxetan-3-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
238	3-amino-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(1-(3-metiloxetan-3-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	
239	3-amino-7-(5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-(3-metiloxetan-3-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	

Ejemplo de referencia 1

- 5 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

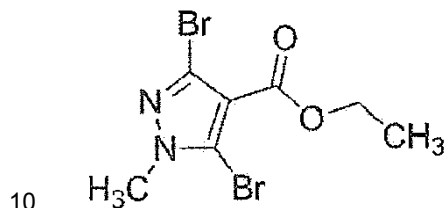


5 A una disolución mezclada de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (31,0 g), acetato de sodio (118 g), etanol (200 ml) y agua (300 ml) se añadió bromo (141 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A la mezcla de reacción se añadió tiosulfato de sodio (175 g) y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (65,1 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 296,7.

Ejemplo de referencia 2

3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

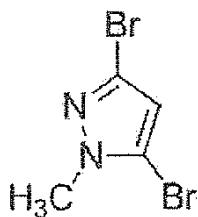


15 A una disolución de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (30,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 4,23 g) a 0°C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió yodometano (41,4 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (31,1 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 310,7.

Ejemplo de referencia 3

20 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol

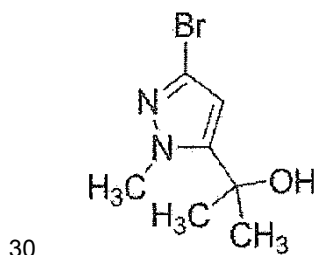


25 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (40,0 g) obtenida en el ejemplo de referencia 2 y disolución acuosa de ácido sulfúrico al 50% (150 ml, v/v) se agitó a 160°C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2, 300 ml x 1). El extracto se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (26,5 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 238,6.

Ejemplo de referencia 4

2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol



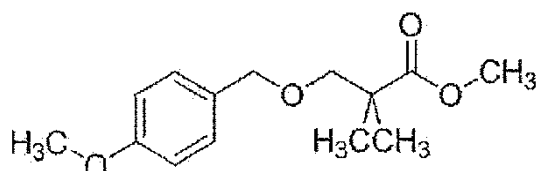
A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (14,1 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 40,4 ml) a -78°C. En una atmósfera de argón, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, se añadió propan-2-ona (5,61 ml) a la mezcla de

reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml, 500 ml). El extracto se lavó con salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (9,06 g).

5 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 218,8.

Ejemplo de referencia 5

3-((4-metoxibencil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

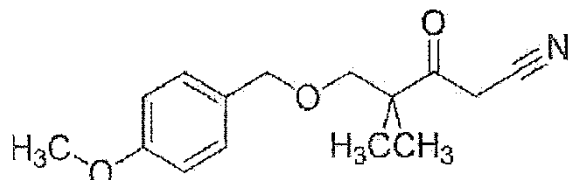


10 A una disolución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (0,676 ml) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 254 mg) a 0°C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,790 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (0,196 g) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 2 h y se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,15 g).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,14-1,23 (6H, m), 3,41 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,40-4,47 (2H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 7,21-7,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 6

20 5-((4-metoxibencil)oxi)-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo

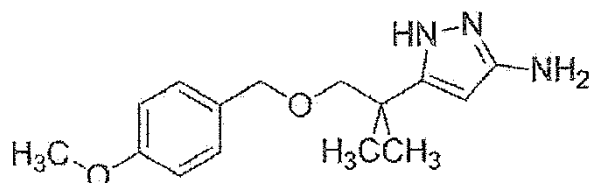


25 Una mezcla de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 5,53 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 3-((4-metoxibencil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (23,26 g) obtenido en el ejemplo de referencia 5 y acetonitrilo (7,27 ml) en tetrahidrofurano (100 ml) a 70°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, añadió además ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (17,12 g).

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,63 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,86-6,92 (2H, m), 7,17-7,24 (2H, m).

Ejemplo de referencia 7

5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-amina



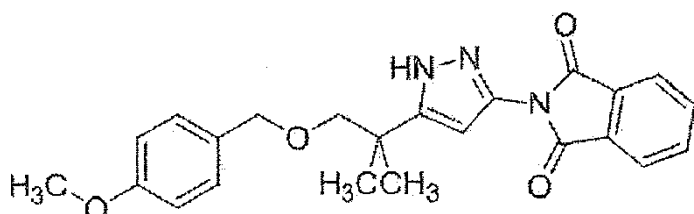
35 A una disolución de 5-((4-metoxibencil)oxi)-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (17,11 g) obtenido en el ejemplo de referencia 6 en metanol (200 ml) se añadió hidrazina monohidrato (4,77 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (12,25 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 276,3.

5 Ejemplo de referencia 8

2-(5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

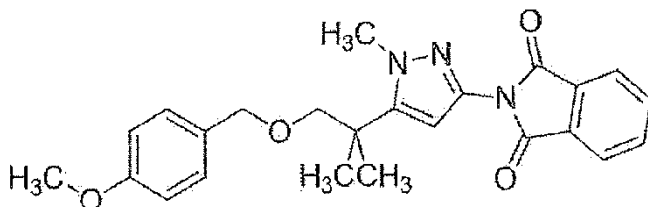


10 A una disolución de 5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-amina (12,25 g) obtenida en el ejemplo de referencia 7 en N,N-dimetilformamida (180 ml) se añadieron anhídrido ftálico (6,59 g) y ácido acético (2,55 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una disolución mezclada de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio/agua (1:1) a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,61 g).

15 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406,3.

Ejemplo de referencia 9

2-(5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

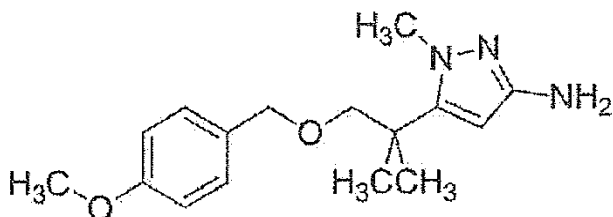


20 A una disolución de 2-(5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7,32 g) obtenida en el ejemplo de referencia 8 en tetrahidrofurano (120 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 1,08 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 10 min, se añadió yodometano (2,26 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,97 g).

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420,3.

Ejemplo de referencia 10

30 5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-amina



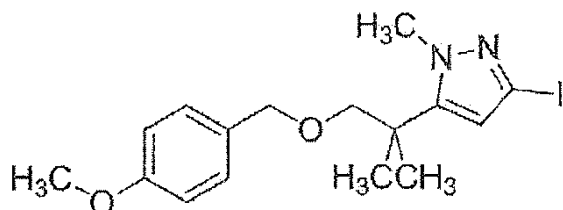
A una disolución de 2-(5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (750 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 9 en metanol (7 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,095 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 65°C durante 3 h. El

precipitado se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió tolueno, el precipitado se separó por filtración y el filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (450 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 290,3.

5 Ejemplo de referencia 11

3-yodo-5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol

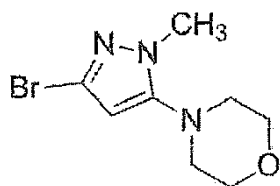


10 A una mezcla de 5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (450 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 10 y diyodometano (6,26 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,334 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió nitrito de isoamilo (0,564 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (409 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 401,2.

15 Ejemplo de referencia 12

4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina



A) 3-bromo-1-metil-5-morfolino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2 y morfolina (11,17 g) se agitó a 150°C durante 10 h. La mezcla de reacción se añadió a agua mientras se agitaba a temperatura ambiente, y los cristales obtenidos se lavaron sucesivamente con agua y hexano, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (7,80 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 319,8.

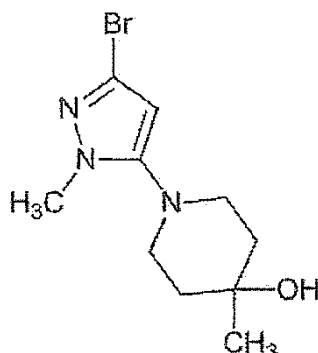
B) 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina

25 Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-morfolino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (7,70 g) obtenido en el ejemplo de referencia 12, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (48,4 ml) y etanol (80 ml) se agitó a 60°C durante 2 h 30 min. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (12,9 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,87 g).

30 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 245,7.

Ejemplo de referencia 13

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidin-4-ol



A) 3-bromo-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,71 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 4-metilpiperidin-4-ol (1,0 g) y carbonato de potasio (1,2 g) se agitó a 160°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,0 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 345,9.

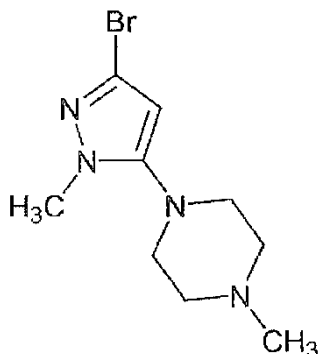
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidin-4-ol

- 15 Una mezcla de 3-bromo-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 13, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (7,22 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,848 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,68 g).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 273,8.

Ejemplo de referencia 14

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperazina



A) 3-bromo-1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 1-metilpiperazina (963 mg), carbonato de potasio (1,06 g), y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,7 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 330,9.

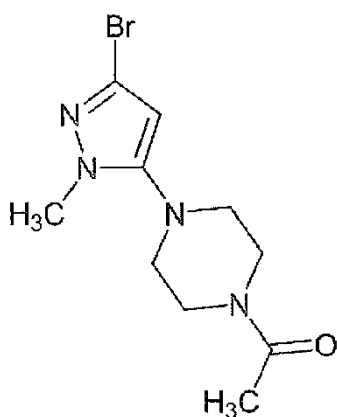
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperazina

Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,70 g) obtenido en el ejemplo de referencia 14, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (12,8 ml) y etanol (15 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,28 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo solidificó en éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título (1,13 g).

10 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 258,8.

Ejemplo de referencia 15

1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)etanona



A) 5-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2 y 1-(piperazin-1-il)etanona (3,29 g) se calentó a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,98 g).

20

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 358,9.

B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina

Una mezcla de 5-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,95 g) obtenido en el ejemplo de referencia 15, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (13,6 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 80°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,47 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,31 g).

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 244,8.

C) 1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)etanona

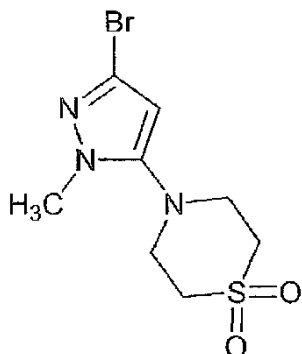
A una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (300 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 15, etapa B, y trietilamina (0,21 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,096 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (350 mg).

30

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 286,8.

Ejemplo de referencia 16

1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina



A) 3-bromo-5-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,27 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 1,1-dióxido de tiomorfolina (5,12 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 200°C durante 5 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,2 g) como un producto de purificación bruto.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,20 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,42-3,51 (4H, m), 3,76-3,79 (3H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,2 Hz).

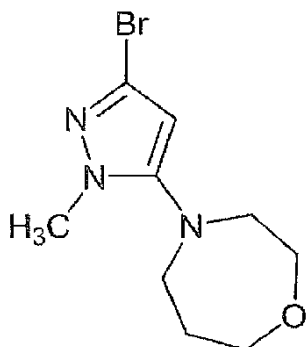
B) 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina

- 15 Una mezcla de 3-bromo-5-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g) obtenido en el ejemplo de referencia 16, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (8,19 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,75 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y el sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,44 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,14-3,27 (4H, m), 3,39-3,54 (4H, m), 3,72 (3H, s), 5,97 (1H, s).

Ejemplo de referencia 17

4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,4-oxazepano



A) 3-bromo-1-metil-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, y 1,4-oxazepano (1,0 g) se agitó a 160°C durante 2 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (0,79 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 331,9.

B) 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,4-oxazepano

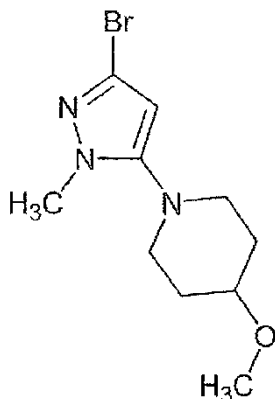
- 30 Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (780 mg) obtenido en el

ejemplo de referencia 17, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (4,70 ml) y etanol (9 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,00 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (570 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259,8.

Ejemplo de referencia 18

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipiperidina



A) 3-bromo-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2 y 4-metoxipiperidina (2,95 g) se agitó a 160°C durante 1 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,1 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346,2.

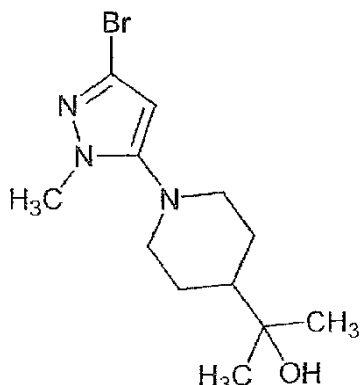
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipiperidina

Una mezcla de 3-bromo-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,1 g) obtenido en el ejemplo de referencia 18, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (12,1 ml) y etanol (12 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,59 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,59 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 273,8.

Ejemplo de referencia 19

2-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)propan-2-ol



A) 3-bromo-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (1,38 g) y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 5 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,17 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 374,0.

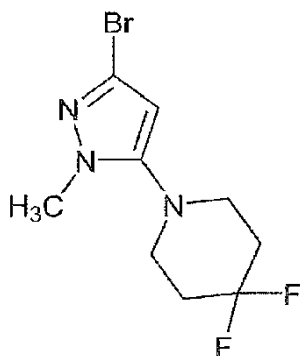
B) 2-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)propan-2-ol

- 15 Una mezcla de 3-bromo-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,07 g) obtenida en el ejemplo de referencia 19, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (7,15 ml) y etanol (30 ml) se agitó a 70°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,29 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,836 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 301,9.

Ejemplo de referencia 20

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,4-difluoropiperidina



25

A) 3-bromo-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 30 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,25 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, hidrocloreto de la 4,4-difluoropiperidina (5,00 g), N-etildisopropilamina (17,09 g), y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó a 160°C durante 5 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,58 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 351,8.

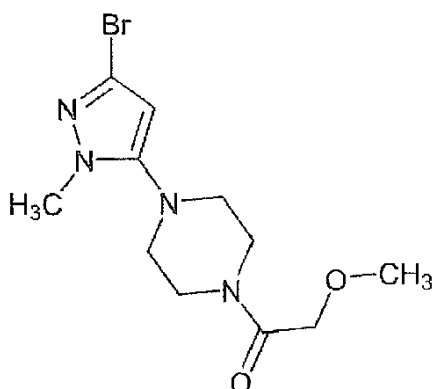
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,4-difluoropiperidina

- 5 Una mezcla de 3-bromo-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,83 g) obtenido en el ejemplo de referencia 20, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (5,89 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 70°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,51 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,503 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 279,8.

Ejemplo de referencia 21

1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)-2-metoxietanona

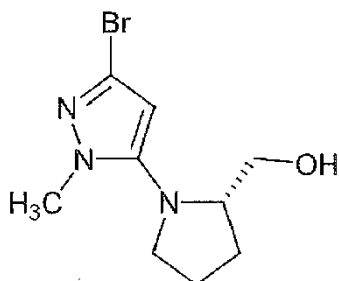


- 15 A una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (300 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 15, etapa B, y trietilamina (248 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (146 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (355 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 316,9.

Ejemplo de referencia 22

- 25 ((2S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol



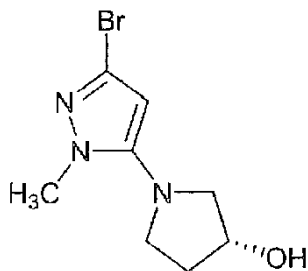
- 30 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (778 mg), carbonato de potasio (886 mg) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un sólido incoloro (900 mg). Una mezcla del sólido incoloro obtenido (900 mg),

disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (7,5 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,40 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (723 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259,8.

Ejemplo de referencia 23

(3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol



A) (R)-3-bromo-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,6 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (R)-pirrolidin-3-ol (536 mg), carbonato de potasio (0,851 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,14 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 317,9.

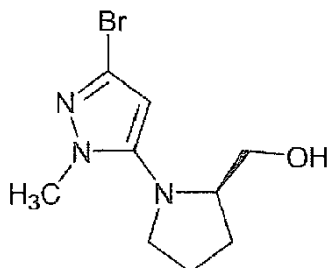
B) (3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol

Una mezcla de (R)-3-bromo-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (480 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 23, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,77 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,965 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó (éter dietílico/hexano) para dar el compuesto del título (273 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 245,8.

Ejemplo de referencia 24

((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol



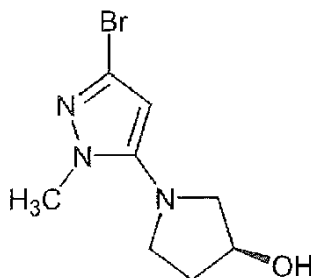
Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (778 mg), carbonato de potasio (886 mg), y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un sólido incoloro (2,04 g). Una mezcla del sólido incoloro obtenido, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (17,91 ml) y etanol (15 ml) se

agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (4,58 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, se añadió a agua a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó (éter diisopropílico/hexano) para dar el compuesto del título (464 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260,2.

Ejemplo de referencia 25

(3S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol



10 A) (S)-3-bromo-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,6 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (S)-pirrolidin-3-ol (536 mg), carbonato de potasio (0,851 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,61 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 318,2.

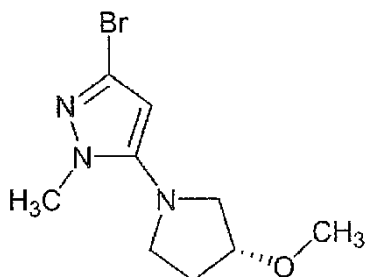
B) (3S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol

20 Una mezcla de (S)-3-bromo-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (800 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 25, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (6,29 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,61 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó (éter dietílico/hexano) para dar el compuesto del título (398 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246,2.

Ejemplo de referencia 26

3-bromo-5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol



30 A) (R)-3-bromo-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

35 A una mezcla de (R)-3-bromo-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (600 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 23, etapa A y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 113 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En un baño de hielo, a la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (0,176 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (306 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331,9.

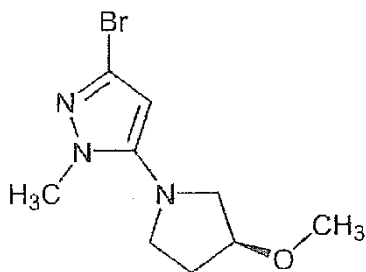
B) 3-bromo-5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol

5 Una mezcla de (R)-3-bromo-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (306 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 26, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,30 ml) y etanol (4 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,589 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó (éter dietílico/hexano) para dar el compuesto del título (216 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259,8.

Ejemplo de referencia 27

3-bromo-5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol



15

A) (S)-3-bromo-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de (S)-3-bromo-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (800 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 25, etapa A y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 151 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En un baño de hielo, a la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (0,235 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (487 mg).

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 332,2.

B) 3-bromo-5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol

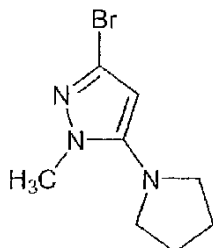
Una mezcla de (S)-3-bromo-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (487 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 27, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,67 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,938 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (380 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 260,2.

35

Ejemplo de referencia 29

3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol



A) 3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2 y pirrolidina (963 mg) se agitó a 150°C durante 1 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto del título (0,95 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 301,8.

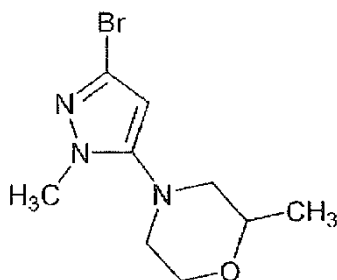
10 B) 3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol

- Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (940 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 29, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (6,22 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 60°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,66 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (710 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 229,7.

Ejemplo de referencia 33

20 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilmorfolina



A) 3-bromo-1-metil-5-(2-metilmorfolino)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,19 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 2-metilmorfolina (1,01 g) y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 5 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (727 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 331,9.

B) 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilmorfolina

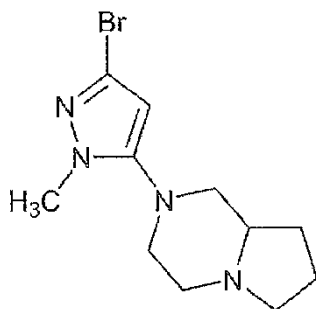
- 35 Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-(2-metilmorfolino)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (700 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 33, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (5,27 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 70°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,69 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron

sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (526 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259,8.

Ejemplo de referencia 34

5 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolo[1,2-a]pirazina



A) 3-bromo-5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (650 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (789 mg), y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 5 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (740 mg).

15 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 356,9.

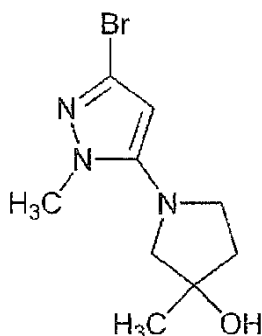
B) 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Una mezcla de 3-bromo-5-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (710 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 34, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (4,97 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,27 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h y a 70°C durante 8 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (505 mg).

20 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 284,9.

Ejemplo de referencia 35

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metilpirrolidin-3-ol



A) 3-bromo-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,39 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 3-metilpirrolidin-3-ol (1,1 g), carbonato de potasio (1,50 g) y N-metil-pirrolidona (14 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre

sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,77 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331,8.

B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metilpirrolidin-3-ol

- 5 Una mezcla de 3-bromo-5-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,70 g) obtenido en el ejemplo de referencia 35, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (20,3 ml) y etanol (30 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,20 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se alcalinizó por adición de
- 10 disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,88 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 259,8.

Ejemplo de referencias 28 y 30 - 32

- 15 Los compuestos de los ejemplos de referencia 28 y 30 - 32 se obtuvieron por un método similar a los ejemplos de referencia 2 y 12, o un método análogo a los mismos, usando 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el ejemplo de referencia 1, o 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el ejemplo de referencia 2, y los reactivos correspondientes a los compuestos de los ejemplos de referencia 28 y 30 - 32. MS en las tablas muestra valores medidos.

Tabla 8-1

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
14	1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperazina		258,8
15	1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)etanona		286,8
16	1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina		293,8
17	4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,4-oxazepano		259,8
18	1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipiperidina		273,8

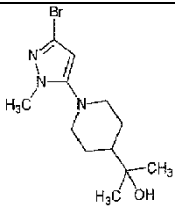
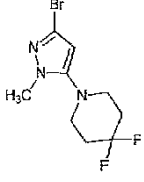
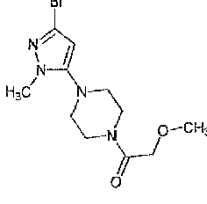
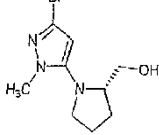
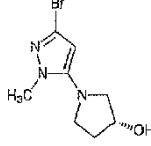
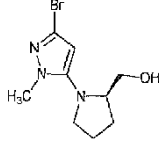
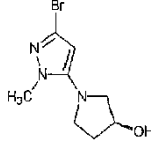
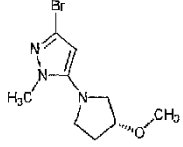
Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
19	2-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-4-il)propan-2-ol		301,9
20	1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,4-difluoropiperidina		279,8
21	1-(4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazin-1-il)-2-metoxietanona		316,9
22	((2S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol		259,8

Tabla 8-2

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
23	(3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol		245,8
24	((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol		260,2
25	(3S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-3-ol		246,2
26	3-bromo-5-((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol		259,8

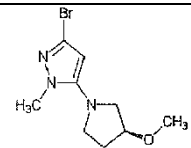
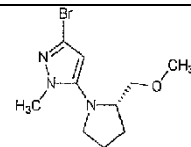
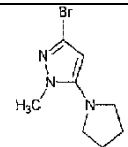
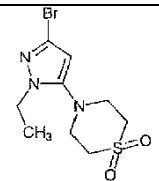
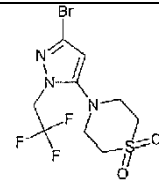
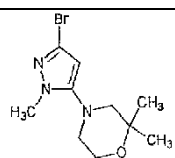
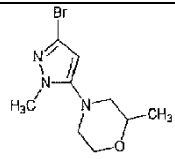
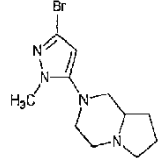
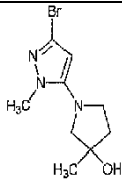
Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
27	3-bromo-5-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol		260,2
28	3-bromo-5-((2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol		273,8
29	3-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol		229,7
30	1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-etil-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina		307,8
31	1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)tiomorfolina		361,8

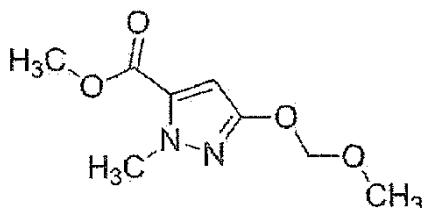
Tabla 8-3

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
32	4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetilmorfolina		273,8
33	4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilmorfolina		259,8
34	2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrol[1,2-a]pirazina		284,9

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
35	1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metilpirrolidin-3-ol		259,8

Ejemplo de referencia 36

3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

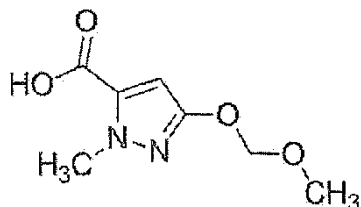


- 5 Una mezcla de 3-(metoximetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,98 g) sintetizado de acuerdo con el documento WO 2007/018314, yoduro de metilo (2,00 ml), carbonato de potasio (4,44 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por columna cromatografía (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,36 g).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,51 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,32 (1H, s).

Ejemplo de referencia 37

ácido 3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

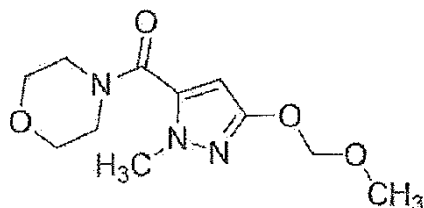


- 15 A una disolución de 3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,36 g) obtenido en el ejemplo de referencia 36 en metanol (30 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (8,84 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M (5,0 ml), se evaporó el metanol a presión reducida, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,19 g).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 187,1.

Ejemplo de referencia 38

(3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolin-4-il)metanona



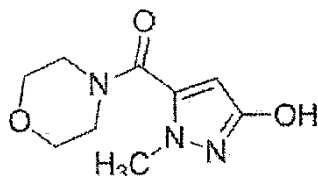
- 25 Una mezcla de ácido 3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (728 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 37, morfolina (0,682 ml), hidrocloreto de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (900 mg), 1-

- 5 hidroxibenzotriazol (634 mg), trietilamina (2,73 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con mezcla de acetato de etilo/2-propanol (4:1). El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (466 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 256,1.

Ejemplo de referencia 39

(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolin-4-il)metanona

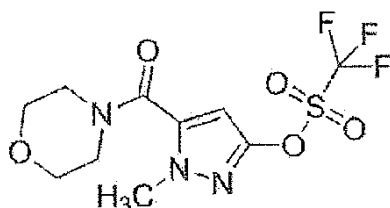


- 10 A una disolución de (3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolin-4-il)metanona (466 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 38 en etanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (322,8 mg).

- 15 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 212,2.

Ejemplo de referencia 40

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-pirazol-3-ilo

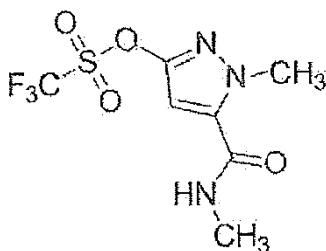


- 20 A una disolución de (3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolin-4-il)metanona (322 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 39 en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 91 mg) a 0°C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (654 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano and gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (448,3 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,61-3,82 (8H, m), 3,94 (3H, s), 6,16 (1H, s).

Ejemplo de referencia 41

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(metilcarbamoil)-1H-pirazol-3-ilo

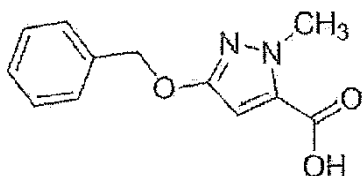


- 30 El compuesto del título se obtuvo por un método similar a los ejemplos de referencia 38, 39 y 40 y usando el ácido 3-(metoximetoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico obtenido en el ejemplo de referencia 37.

MS (ESI+): $[M-H]^+$ 286,0.

Ejemplo de referencia 42

ácido 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

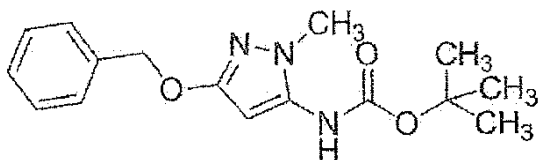


5 A una disolución de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (6,34 g) sintetizado de acuerdo con el documento WO 2003/099793 en metanol (65 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (38,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 3 por adición de ácido clorhídrico 1 M a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,85 g).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,33 (1H, s), 7,30-7,47 (5H, m).

Ejemplo de referencia 43

(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo

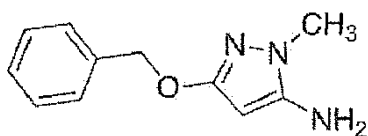


15 A una disolución de ácido 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 42 y trietilamina (9,00 ml) en alcohol terc-butílico (55 ml) se añadió además difenilfosforilazida (6,96 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h, y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió tolueno, y el precipitado se separó por filtración, y el filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,1 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 304,2.

Ejemplo de referencia 44

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

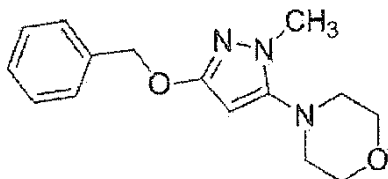


25 A una disolución de (3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo (6,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 43 en metanol (20 ml) y acetato de etilo (80 ml) se añadió una disolución (49 ml) de cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (99 ml) a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,90 g).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 204,2.

Ejemplo de referencia 45

4-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina

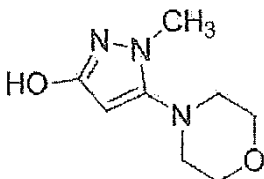


5 A una disolución de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (4,50 g) obtenida en el ejemplo de referencia 44, 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (3,11 ml) y trietilamina (7,41 ml) en N,N-dimetilformamida (55 ml) se añadió después yoduro sódico (0,332 g) a temperatura ambiente. En una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 150°C. A la mezcla de reacción se añadió disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua (1:1) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (800 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 274,2.

Ejemplo de referencia 46

1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-ol

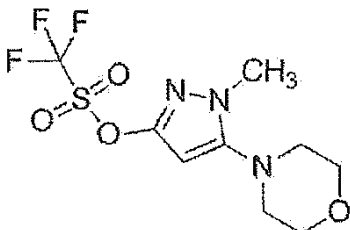


15 Una mezcla de 4-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolina (800 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 45, paladio-carbón al 10% (80 mg) y etanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (499 mg).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 184,2.

Ejemplo de referencia 47

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-ilo

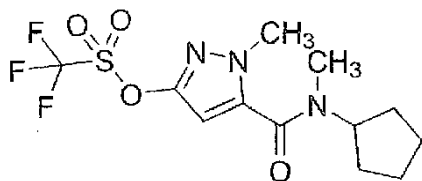


25 A una disolución de 1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-ol (500 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 46 y trietilamina (0,571 ml) en acetonitrilo (9,0 ml) se añadió después anhídrido trifluorometanosulfónico (0,689 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 1 h, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (501 mg).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 316,2.

Ejemplo de referencia 49

trifluorometanosulfonato de 5-(ciclopentil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo



A) 3-(benciloxi)-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida

- 5 A una mezcla de ácido 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (700 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 42, hidrocloreto de la N-metilciclopentanamina (491 mg), N-etildiisopropilamina (1,84 ml), y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,38 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (860 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 314,0.

B) N-ciclopentil-3-hidroxi-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida

- 15 Una mezcla de 3-(benciloxi)-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (860 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 49, etapa A, paladio-carbón al 10% (90 mg) y un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (15 ml)/metanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (610 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 223,9.

20 C) trifluorometanosulfonato de 5-(ciclopentil(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo

- A una disolución de N-ciclopentil-3-hidroxi-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (610 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 49, etapa B, en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 109 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,17 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (970 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 355,9.

30 Ejemplo de referencias 48, 50 y 51

The compuestos de los ejemplos de referencia 48, 50 y 51 se obtuvieron por un método similar a los ejemplos de referencia 38, 39, 40 y 47, o un método análogo a los mismos, y usando ácido 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico obtenido en el ejemplo de referencia 42, y los reactivos correspondientes a los compuestos de los ejemplos de referencia 48, 50 y 51. MS en las tablas muestra valores medidos.

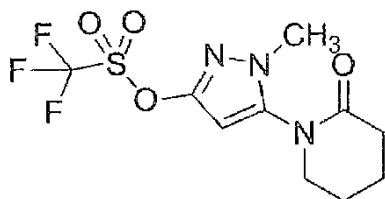
35 Tabla 9

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
48	trifluorometanosulfonato de 5-((2-metoxietil)-(metil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo		345,9

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
49	trifluorometanosulfonato de 5-(ciclopentil(metil)-carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo		355,9
50	trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-3-ilo		371,9
51	trifluorometanosulfonato de 5-(1,1-dioxidotiormorfolina-4-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo		392,1

Ejemplo de referencia 52

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo



5 A) 1-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-2-ona

A una mezcla de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (700 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 44, trietilamina (0,96 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de 5-cloropentanoilo (587 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 193 mg) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (630 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 285,9.

B) 1-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-2-ona

Una mezcla de 1-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-2-ona (630 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 52, etapa A, paladio-carbón al 10% (60 mg) y un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (15 ml)/metanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (410 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,83 (4H, m), 2,39 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,32 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,35 (1H, s), 9,59 (1H, s ancho).

C) trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo

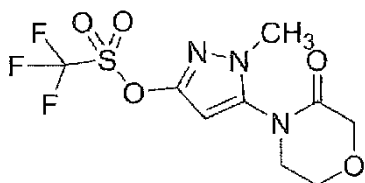
25 A una disolución mezclada de 1-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-2-ona (410 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 52, etapa B, en tetrahidrofurano (5 ml)/N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 84 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (900 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (660 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 327,8.

5 Ejemplo de referencia 53

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(3-oxomorfolino)-1H-pirazol-3-ilo



A) 4-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolin-3-ona

10 A una mezcla de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (760 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 44, trietilamina (1,04 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de 2-(2-cloroetoxi)acetilo (646 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. A una mezcla del residuo y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 209 mg) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (630 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 287,9.

20 B) 4-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolin-3-ona

Una mezcla de 4-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolin-3-ona (620 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 53, etapa A, paladio-carbón al 10% (60 mg) y un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (15 ml)/metanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (250 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ3,38 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,89-4,00 (2H, m), 4,22 (2H, s), 5,47 (1H, s), 9,67 (1H, s).

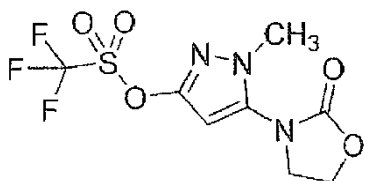
C) trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(3-oxomorfolino)-1H-pirazol-3-ilo

30 A una disolución mezclada de 4-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)morfolin-3-ona (250 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 53, etapa B y tetrahidrofurano (5 ml)/N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 51 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (544 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (340 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 329,8.

Ejemplo de referencia 54

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-ilo



40

A) 3-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxazolidin-2-ona

5 A una mezcla de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (2,00 g) obtenida en el ejemplo de referencia 44, N-etildisopropilamina (3,44 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió carbonoclorhidrato de 2-cloroetilo (1,55 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un sólido amarillo (2,50 g). A una mezcla del sólido y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1,81 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (760 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 273,9.

B) 3-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxazolidin-2-ona

15 Una mezcla de 3-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxazolidin-2-ona (700 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 54, etapa A, paladio-carbón al 10% (70 mg) y un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (15 ml)/metanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (160 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 183,8.

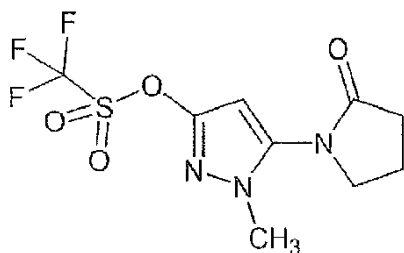
20 C) trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-ilo

A una disolución mezclada de 3-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)oxazolidin-2-ona (155 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 54, etapa B, en tetrahidrofurano (4 ml)/N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 34 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (363 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (230 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 315,8.

30 Ejemplo de referencia 55

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo



A) 1-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-ona

35 A una mezcla de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (2,00 g) obtenida en el ejemplo de referencia 44, trietilamina (2,74 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (1,53 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo (2,08 g). A una mezcla del aceite y tetrahidrofurano (30 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1,77 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (350 mg).

45 MS (ESI+): [M+H]⁺ 271,9.

B) 1-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-ona

Una mezcla de 1-(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-ona (350 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 55, etapa A, paladio-carbón al 10% (40 mg) y un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (10 ml)/metanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (220 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 181,8.

C) trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo

A una disolución mezclada de 1-(3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-ona (220 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 55, etapa B, en tetrahidrofurano (4 ml)/N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 49 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (521 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (260 mg).

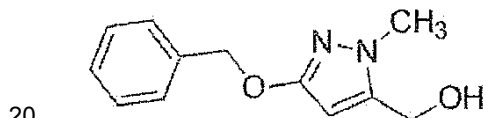
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 313,8.

Tabla 10

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
53	trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(3-oxomorfolino)-1H-pirazol-3-ilo		329,8
54	trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxooxazolidin-3-il)-1H-pirazol-3-ilo		315,8
55	trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-pirazol-3-ilo		313,8

Ejemplo de referencia 56

(3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol

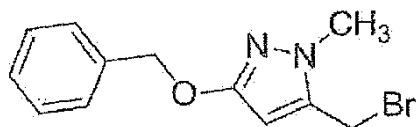


A una mezcla de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,0 g) sintetizado de acuerdo con el documento WO 2003/099793 y tetrahidrofurano (70 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (0,31 g) a 0°C, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió sulfato sódico decahidrato (2,88 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de celite. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,64 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 218,8.

Ejemplo de referencia 57

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

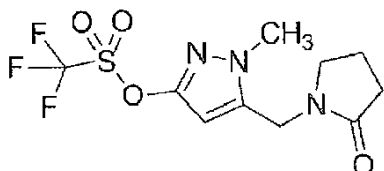


5 A una mezcla de 3-(benciloxi)-5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol (800 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 56, tetrabromuro de carbono (1,34 g) y acetonitrilo (15 ml) se añadió trifenilfosfina (1,06 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (630 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 280,8.

10 Ejemplo de referencia 58

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-ilo



A) 1-((3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona

15 A una mezcla de pirrolidin-2-ona (216 mg) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 102 mg) a 0°C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió una disolución de 3-(benciloxi)-5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol (650 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 57 en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro.

20 El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (550 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 285,9.

B) 1-((3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona

25 Una mezcla de 1-((3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona (540 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 58, etapa A, paladio-carbón al 10% (54 mg) y un disolvente mezcla de tetrahydrofurano (15 ml)/metanol (15 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (320 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 195,8.

C) trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-3-ilo

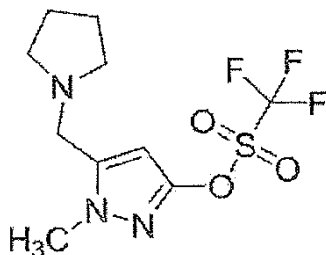
30 A una disolución mezclada de 1-((3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)pirrolidin-2-ona (310 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 58, etapa B, en tetrahydrofurano (6 ml)/N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 64 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (681 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida

35 y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (510 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 327,9.

Ejemplo de referencia 59

trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo



A) 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído

- 5 Una mezcla de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol (2,60 g) obtenido en el ejemplo de referencia 56, dióxido de manganeso (5,18 g) y tetrahidrofurano (80 ml) se agitó a 60°C durante 20 h. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,45 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 216,8.

10 B) 3-(benciloxi)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol

- A una disolución de 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (600 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 59, etapa A, y pirrolidina (0,695 ml) en acetonitrilo (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1176 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (721 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 271,9.

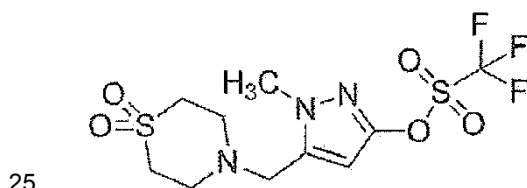
C) trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilo

- 20 El compuesto del título se obtuvo por un método similar a los ejemplos de referencias 46 y 40 y usando 3-(benciloxi)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol obtenido en el ejemplo de referencia 59, etapa B.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 313,9.

Ejemplo de referencia 60

trifluorometanosulfonato de 5-((1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo



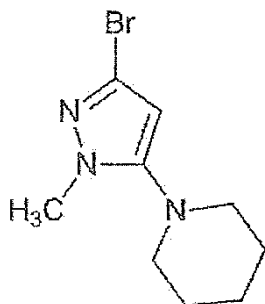
- 25 El compuesto del título se obtuvo por un método similar al ejemplo de referencia 59, etapa B, y el ejemplo de referencia 41 y usando 3-(benciloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído obtenido en el ejemplo de referencia 59, etapa A y 1,1-dióxido de tiormorfolina.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 377,9.

30

Ejemplo de referencia 61

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina

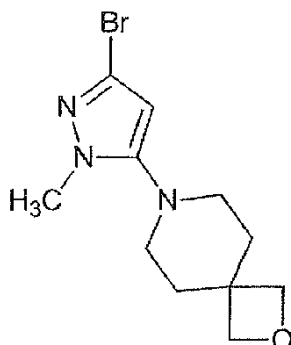


5 A una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (1057 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, piperidina (250 mg), terc-butóxido de sodio (423 mg) y tolueno (30 ml) se añadieron (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (91 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (67,2 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (230 mg).

10 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 243,8.

Ejemplo de referencia 62

7-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano

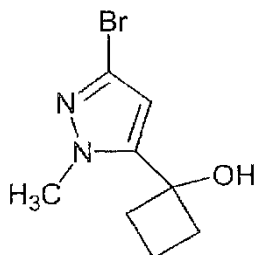


15 A una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (1100 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, 0,5 oxalato de 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano (200 mg), terc-butóxido de sodio (335 mg) y tolueno (15 ml) se añadieron (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (36 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (27 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante la noche. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (150 mg).

20 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285,8.

Ejemplo de referencia 66

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanol



25 A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (1,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 2,84 ml) a -78°C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió ciclobutanona (380 mg), y la mezcla

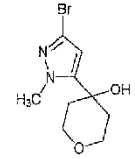
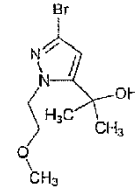
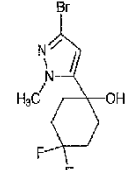
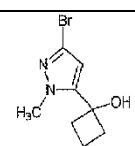
se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (557 mg).

5 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 230,8.

Ejemplo de referencias 63 - 65

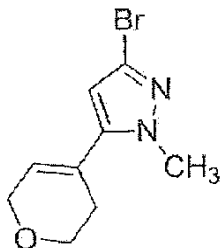
Los compuestos de los ejemplos de referencia 63 - 65 se obtuvieron por un método similar a los ejemplos de referencia 1 - 4, o un método análogo a los mismos, y usando 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y los reactivos correspondientes a los ejemplos de referencia 63 - 65. MS en la tabla muestra valores medidos.

10 Tabla 11

Ej. Ref. nº	nombre IUPAC	estructura	MS
63	4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol		261,9
64	2-(3-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol		263,8
65	1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,4-difluorociclohexanol		294,8
66	1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclobutanol		230,8

Ejemplo de referencia 67

3-bromo-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazol



15 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (800 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 3, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran (841 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (385 mg), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 3,33 ml) y 1,2-dimetoxietano (30 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (190 mg), y la mezcla se calentó en una atmósfera de argón a 80°C durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

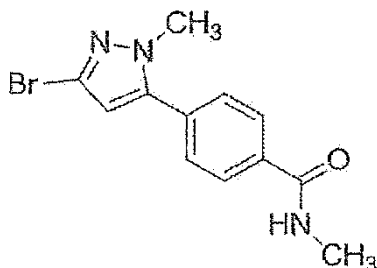
20

silice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (522 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 242,8.

Ejemplo de referencia 68

4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metilbenzamida



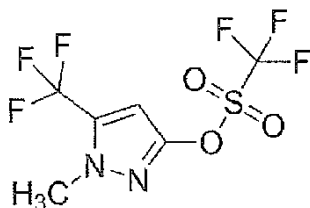
5

El compuesto del título se obtuvo por un método similar al ejemplo de referencia 67 y usando 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol obtenido en el ejemplo de referencia 3 y N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 293,8.

Ejemplo de referencia 69

10 trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ilo



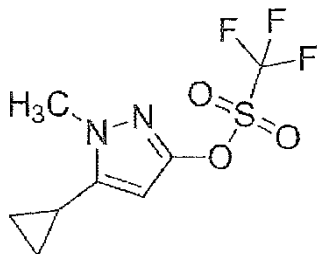
15

A una disolución de 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-ol (250 mg) y trietilamina (0,315 ml) en acetonitrilo (5,0 ml) se añadió después anhídrido trifluorometanosulfónico (0,38 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (280 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (3H, d, J = 0,7 Hz), 6,50 (1H, s).

Ejemplo de referencia 70

20 trifluorometanosulfonato de 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo



A) 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ol

25

A una disolución de metilhidrazina (0,43 ml) en metanol (20 ml)/agua (20 ml) se añadió 3-ciclopropilprop-2-ionado de metilo (1,0 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (620 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 139,2.

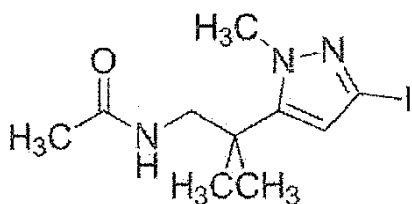
B) trifluorometanosulfonato de 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ilo

5 A una disolución de 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-ol (250 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 70, etapa A, y trietilamina (0,378 ml) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadió después anhídrido trifluorometanosulfónico (0,46 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (381 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 271,1.

10 Ejemplo de referencia 71

N-(2-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida



A) 2-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

15 Una mezcla de 2-(5-(1-((4-metoxibencil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4,97 g) obtenida en el ejemplo de referencia 9 y ácido trifluoroacético (18,3 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,93 g).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 300,1.

B) metanosulfonato de 2-(3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropilo

25 A una disolución de 2-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,93 g) y trietilamina (2,73 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,91 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,60 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 378,2.

C) 2-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

30 A una disolución de metanosulfonato de 2-(3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropilo (2,6 g) obtenido en el ejemplo de referencia 71, etapa B, en N,N'-dimetilpropilenurea (60 ml) se añadió azida sódica (2,69 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter de terc-butilo y metilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,51 g).

35 MS (ESI+): [M+H]⁺ 325,3.

D) N-(2-(3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida

40 A una mezcla de 2-(5-(1-azido-2-metilpropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,51 g) obtenida en el ejemplo de referencia 71, etapa C, anhídrido acético (17,6 ml) y ácido acético (15 ml) se añadió paladio-carbón al 10% (0,15 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,74 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 341,3.

E) N-(2-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida

5 A una disolución de N-(2-(3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida (739 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 71, etapa D, en metanol (15 ml) se añadió hidrazina monohidrato (0,12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 65°C durante 1 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (325 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 211,3.

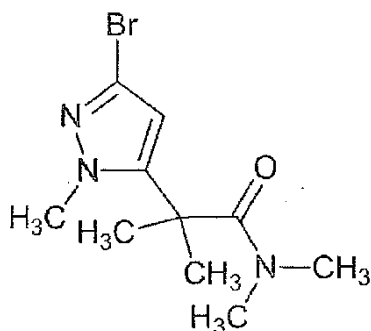
10 F) N-(2-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida

15 A una mezcla de N-(2-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropil)acetamida (0,32 g) obtenida en el ejemplo de referencia 71, etapa E, y diyodometano (6,13 ml) se añadió nitrito de isoamilo (1,15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (375 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322,1.

Ejemplo de referencia 72

2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N,2-trimetilpropanamida



20 A) (3-bromo-4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)malonato de dietilo

25 A una mezcla de malonato de dietilo (16,43 g) y N,N-dimetilacetamida (90 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 4,31 g) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, a la mezcla de reacción se añadió 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (16,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 9 h y a 130°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,75 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390,9.

30 B) ácido (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)acético

35 Una mezcla de (3-bromo-4-(etoxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)malonato de dietilo (7,75 g) obtenido en el ejemplo de referencia 72, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M (29,7 ml) y etanol (60 ml)/agua (30 ml) se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (31,7 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió disolución acuosa de ácido sulfúrico al 50% (60 ml, v/v), y la mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada a 0°C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,94 g).

40 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 218,8.

C) (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)acetato de etilo

5 A una mezcla de ácido (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)acético (3,30 g) obtenido en el ejemplo de referencia 72, etapa B, y etanol (200 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,34 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 246,8.

D) 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanoato de etilo

10 A una disolución de (3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)acetato de etilo (500 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 72, etapa C, en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 202 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió yoduro de metilo (0,38 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (356 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 274,8.

E) ácido 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanoico

20 A una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanoato de etilo obtenido en el ejemplo de referencia 72, etapa D, en etanol (10 ml)/tetrahidrofurano (10 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (6,02 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a 50°C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 M a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,00 g).

25 MS (ESI+): [M+H]⁺ 246,7.

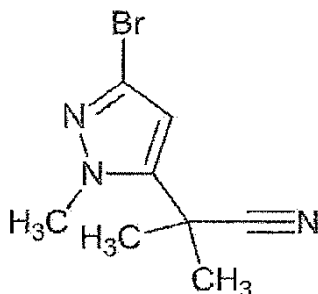
F) 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N,2-trimetilpropanamida

30 Una mezcla de ácido 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanoico (400 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 72, etapa E, hidrocloreto de la dimetilamina (198 mg), hidrocloreto de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (466 mg), 1-hidroxibenzotriazol (328 mg), trietilamina (0,677 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (359 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 273,8.

35 Ejemplo de referencia 73

2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo



A) 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanamida

40 El compuesto del título se obtuvo por un método similar al ejemplo de referencia 38 y usando ácido 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanoico obtenido en el ejemplo de referencia 72, etapa E y sal de amonio del 1H-benzotriazol-1-ol.

MS (ESI+): [M+H]⁺ 245,7.

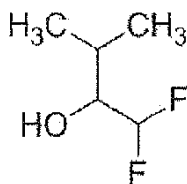
B) 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanonitrilo

5 A una mezcla de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-metilpropanamida (574 mg) obtenida en el ejemplo 73, etapa A, piridina (0,57 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,97 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (530 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 227,7.

Ejemplo de referencia 74

10 1,1-difluoro-3-metilbutan-2-ol

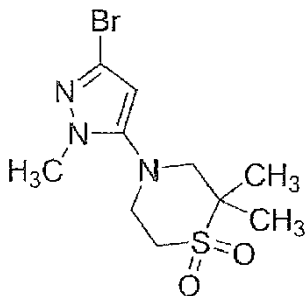


15 A una disolución de difluoroacetato de dietilo (14,8 g) en éter dietílico (240 ml) se añadieron gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (disolución en tetrahidrofurano 1 M, 239 ml) y éter dietílico (240 ml) a lo largo de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M a 0°C, y la mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar una disolución en tetrahidrofurano del compuesto del título (8,30 g, que contenía 20% de tetrahidrofurano).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (6H, t, J = 7,6 Hz), 1,90-1,99 (1H, m), 3,44-3,59 (1H, m), 5,55-5,90 (1H, m).

20 Ejemplo de referencia 75

1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltiomorfolina



A) 3-bromo-5-(2,2-dimetiltiomorfolino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

25 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,38 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 2,2-dimetiltiomorfolina (1,00 g), carbonato de potasio (1,05 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 180°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,78 g).

30 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 362,0.

B) 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltiomorfolina

35 Una mezcla de 3-bromo-5-(2,2-dimetiltiomorfolino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (770 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 75, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (4,25 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 60°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,36 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M e hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (391 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 289,9.

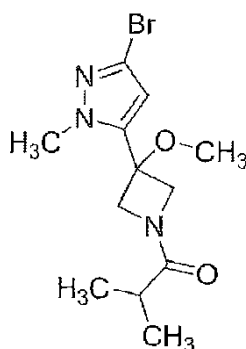
C) 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltiomorfolina

Una mezcla de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltiomorfolina (381 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 75, etapa B, ácido m-cloroperbenzoico (680 mg) y acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/tetrahidrofurano. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo solidificó en acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (381 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 321,8.

Ejemplo de referencia 76

1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidina-1-il)-2-metilpropan-1-ona



A) 3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (10,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 28,7 ml) en una atmósfera de argón a -78°C . Después de agitar en una atmósfera de argón a -78°C durante 30 min, se añadió una disolución de 3-oxoacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,28 g) en tetrahidrofurano (25 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a -78°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,37 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 331,9.

B) 3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,3 g) obtenido en el ejemplo de referencia 76, etapa A, en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 910 mg) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió yoduro de metilo (2,36 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Enfriando con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo solidificó en éter diisopropílico, y se lavó con éter diisopropílico/hexano para dar el compuesto del título (2,3 g). Las aguas madres se concentraron para dar el compuesto del título (4,2 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 3,05 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,10-4,21 (4H, m), 6,30 (1H, s).

C) hidrocloreuro del 3-bromo-5-(3-metoxiazetidina-3-il)-1-metil-1H-pirazol

Una mezcla de 3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g) obtenido en el ejemplo de referencia 76, etapa B, disolución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo 4 N (10 ml) y acetato de etilo (25 ml) se agitó a 50°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió metanol (25 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo 4 N (5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (4,75g). MS, encontrado: 245,8.

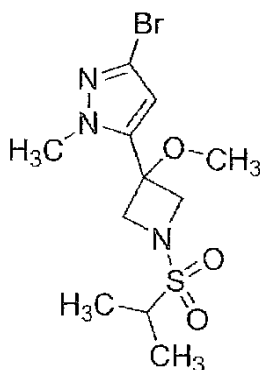
D) 1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)-2-metilpropan-1-ona

5 A una mezcla de hidrocloreuro del 3-bromo-5-(3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (1200 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 76, etapa C, trietilamina (1,78 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se añadió cloruro de isobutirilo (0,672 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,31 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 315,8.

Ejemplo de referencia 77

10 3-bromo-5-(1-(isopropilsulfonil)-3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol

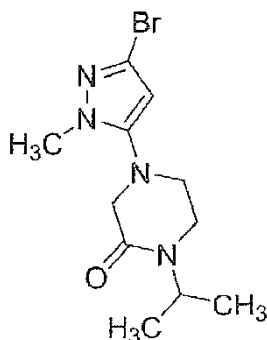


15 A una mezcla de hidrocloreuro del 3-bromo-5-(3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (1200 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 76, etapa C, trietilamina (1,78 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se añadió cloruro de propano-2-sulfonilo (0,71 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,50 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 351,8.

20 Ejemplo de referencia 78

4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-isopropilpiperazin-2-ona



A) 3-bromo-5-(4-isopropil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

25 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,05 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, 1-isopropilpiperazin-2-ona (1,39 g), carbonato de potasio (1,35 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,97 g).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 372,9.

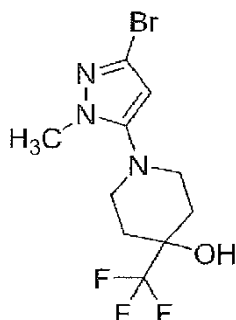
B) 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-1-isopropilpiperazin-2-ona

Una mezcla de 3-bromo-5-(4-isopropil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (970 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 78, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (6,5 ml) y etanol (8 ml) se agitó a 60°C durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,39 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M enfriando con hielo, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (310 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 300,8.

10 Ejemplo de referencia 79

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol



A) 3-bromo-5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,8 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, hidrocloreuro del 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol (1,42 g), carbonato de potasio (1,91 g), y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,12 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 399,9.

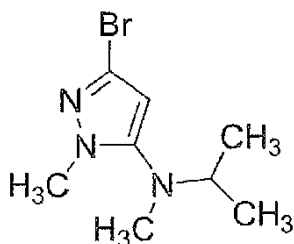
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol

Una mezcla de 3-bromo-5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,12 g) obtenido en el ejemplo de referencia 79, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (7,00 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,97 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó por adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (769 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 327,8.

Ejemplo de referencia 80

3-bromo-N-isopropil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina



A) 3-bromo-5-(isopropil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2,

N-metilpropan-2-amina (1,41 g), carbonato de potasio (0,975 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 180°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,72 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 303,9.

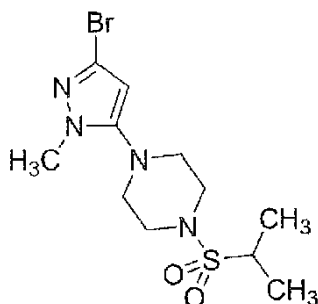
B) 3-bromo-N-isopropil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina

Una mezcla de 3-bromo-5-(isopropil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (830 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 80, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (5,46 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 60°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,75 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M e hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (620 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 231,9.

Ejemplo de referencia 81

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(isopropilsulfonyl)piperazina

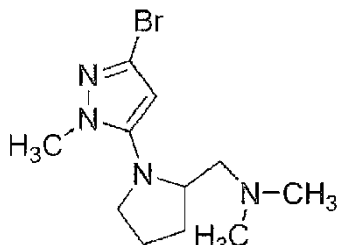


A una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (465 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 15, etapa B y trietilamina (288 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió cloruro de isopropilsulfonyl (325 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (510 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 350,9.

Ejemplo de referencia 82

1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina



A) 3-bromo-5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (760 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2, dihidrocloruro de la N,N-dimetil-1-(pirrolidin-2-il)metanamina (588 mg), N-etildiisopropilamina (1,70 ml) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 200°C durante 4 h.

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (750 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 2, dihidrocloruro de la N,N-dimetil-1-(pirrolidin-2-il)metanamina (580 mg), N-etildiisopropilamina (1,68 ml) y N-metil-

pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 200°C durante 4 h.

Después de enfriar, las dos mezclas de reacción mencionadas antes se combinaron, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La capa acuosa se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (235 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 359,2.

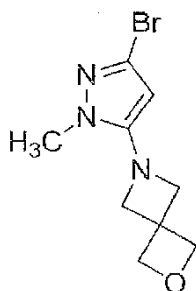
B) 1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

Una mezcla de 3-bromo-5-(2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (330 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 82, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,30 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 70°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,588 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (290 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 286,8.

Ejemplo de referencia 83

6-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano

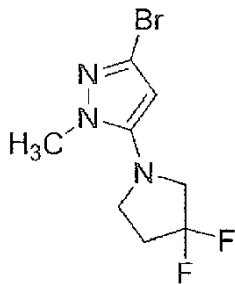


A una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (1248 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3, 0,5 oxalato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (500 mg), terc-butóxido de sodio (1000 mg) y tolueno (30 ml) se añadieron (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (108 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (79 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante la noche. Después de enfriar, el material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (159 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 257,8.

Ejemplo de referencia 84

3-bromo-5-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol



A) 3-bromo-5-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,81 g) obtenida en el ejemplo de referencia 2, hidrocloreto de la 3,3-difluorpirrolidina (1,00 g), carbonato de potasio (1,93 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y

salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), después se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (que contenía NH_4HCO_3 10 mM)), y la fracción obtenida se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (426 mg).

5 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,9.

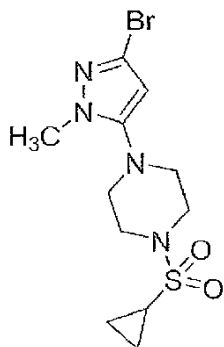
B) 3-bromo-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol

Una mezcla de 3-bromo-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (426 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 84, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (3,15 ml) y etanol (5 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,806 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (335 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,2.

Ejemplo de referencia 85

15 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(ciclopropilsulfonil)piperazina

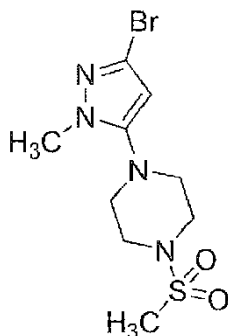


A una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (300 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 15, etapa B, y trietilamina (0,256 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (206 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (300 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,8.

25 Ejemplo de referencia 86

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(metilsulfonil)piperazina



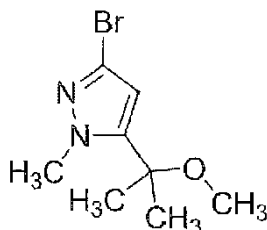
A una disolución de 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperazina (465 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 15, etapa B, y trietilamina (0,397 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (261 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del

título (570 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322,9.

Ejemplo de referencia 87

3-bromo-5-(2-metoxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol



5

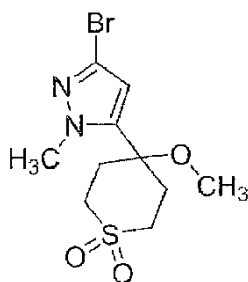
A una disolución de 2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (500 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 4 en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 100 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 min, y se añadió yoduro de metilo (389 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (382 mg).

10

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 232,8.

Ejemplo de referencia 88

15 3-bromo-5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-1H-pirazol



A) 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano

A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (1,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 2,87 ml) a -78°C. Después de agitar en atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 30 min, se añadió 1,1-dióxido de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (803 mg) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (338 mg).

20

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 308,8.

B) 3-bromo-5-(4-metoxi-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-1H-pirazol

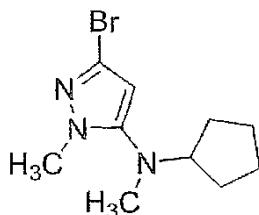
A una disolución de 1,1-dióxido de 4-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 88, etapa A, en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 43 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 min, y se añadió yoduro de metilo (165 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 h y a 80°C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (275 mg).

30

35 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 322,8.

Ejemplo de referencia 89

3-bromo-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina



A) 3-bromo-5-(ciclopentil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-metilciclopentanamina (2,54 g), carbonato de potasio (1,77 g) y N-metil-pirrolidona (12 ml) se calentó con irradiación de microondas a 200°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,94 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 330,0.

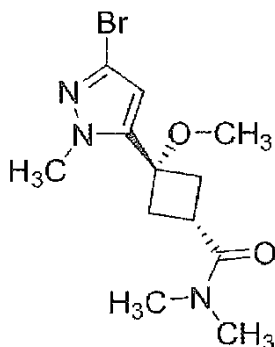
B) 3-bromo-N-ciclopentil-N,1-dimetil-1H-pirazol-5-amina

- 15 Una mezcla de 3-bromo-5-(ciclopentil(metil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,9 g) obtenido en el ejemplo de referencia 89, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (11,5 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 60°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,68 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7-8 con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M e hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,38 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 257,9.

Ejemplo de referencia 90

cis-3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida



- 25 A) cis-3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida

- A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (900 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 3 en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución en hexano 1,6 M, 2,81 ml) en una atmósfera de argón a -78°C. Después de agitar en una atmósfera de argón a -78°C durante 30 min, se añadió una disolución de N,N-dimetil-3-oxociclobutanocarboxamida (583 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a -78°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (511 mg).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,58-2,68 (2H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,99-3,02 (6H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,98 (1H, s), 6,17 (1H, s).

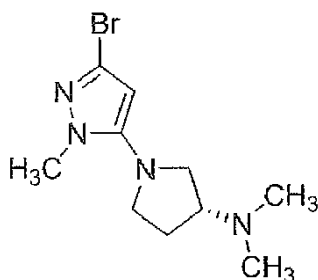
B) cis-3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida

5 A una disolución de cis-3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-hidroxi-N,N-dimetilciclobutanocarboxamida (500 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 90, etapa A, en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 79 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y se añadió yoduro de metilo (0,206 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h. Enfriando con hielo, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (436 mg).

10 MS (ESI+): [M+H]⁺ 316,0.

Ejemplo de referencia 91

(3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



A) (R)-3-bromo-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,7 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,99 g), carbonato de potasio (3,59 g) y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 160°C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,39 g).

20 MS (ESI+): [M+H]⁺ 344,9.

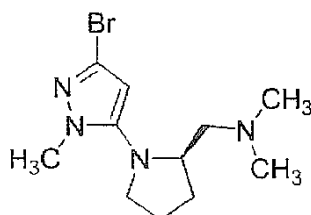
B) (3R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

25 Una mezcla de (R)-3-bromo-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,39 g) obtenido en el ejemplo de referencia 91, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (17,3 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 70°C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,54 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida hasta la mitad. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,42 g).

30 MS (ESI+): [M+H]⁺ 273,0.

Ejemplo de referencia 92

1-((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina



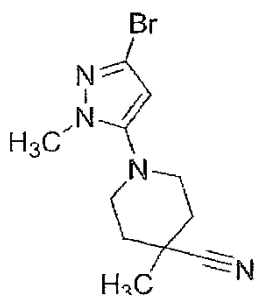
35 A una mezcla de ((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (1400 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 24 y tolueno (30 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,589 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y

5 salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron N,N-dimetilacetamida (30 ml), carbonato de sodio (856 mg), yoduro sódico (1210 mg) y dimetilamina (2 M, disolución en metanol, 8,07 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron carbonato de sodio (856 mg), yoduro sódico (1210 mg) y dimetilamina (2 M, disolución en metanol, 35 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo. A la capa acuosa se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (141 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 286,8.

Ejemplo de referencia 93

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo



15 A) 3-bromo-5-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,12 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, hidrocloreto del 4-metilpiperidina-4-carbonitrilo (1,31 g), carbonato de potasio (2,82 g) y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 160°C durante 8 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,46 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 354,9.

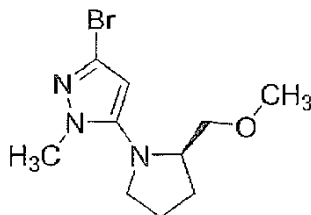
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metilpiperidina-4-carbonitrilo

25 Una mezcla de 3-bromo-5-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,46 g) obtenido en el ejemplo de referencia 93, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (10,28 ml) y etanol (15 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (8,76 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (903 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 282,8.

Ejemplo de referencia 94

3-bromo-5-((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol



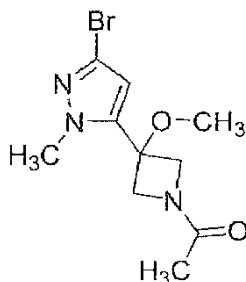
35 A una mezcla de ((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (700 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 24 y N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 161 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. En un baño de hielo, se añadió yoduro de metilo (0,251 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió yoduro de metilo (0,200

ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (617 mg).

5 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 273,8.

Ejemplo de referencia 95

1-(3-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxiazetidín-1-il)etanona

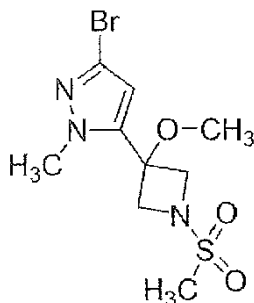


10 A una mezcla de hidrocloreto del 3-bromo-5-(3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (400 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 76, etapa C, trietilamina (0,592 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,15 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (376 mg).

15 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 287,8.

Ejemplo de referencia 96

3-bromo-5-(3-metoxi-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol

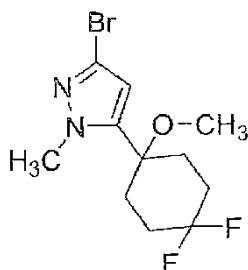


20 A una mezcla de hidrocloreto del 3-bromo-5-(3-metoxiazetidín-3-il)-1-metil-1H-pirazol (400 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 76, etapa C, trietilamina (0,592 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,165 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (426 mg).

25 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 323,8.

Ejemplo de referencia 97

3-bromo-5-(4,4-difluoro-1-metoxiciclohexil)-1-metil-1H-pirazol

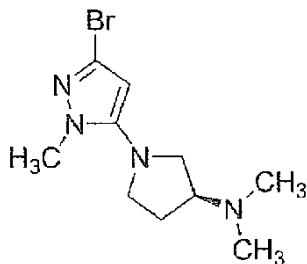


- 5 El compuesto del título se obtuvo por un método similar al ejemplo de referencia 88 y usando 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol obtenido en el ejemplo de referencia 3 y 4,4-difluorociclohexanona.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 308,8.

Ejemplo de referencia 98

(S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



- 10 A) (S)-3-bromo-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,70 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (988 mg), carbonato de potasio (3,59 g) y N-metil-pirrolidona (10 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,06 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 344,9.

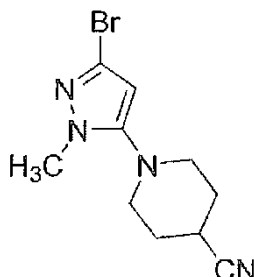
B) (S)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina

- 20 Una mezcla de (S)-3-bromo-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,06 g) obtenida en el ejemplo de referencia 98, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (22,2 ml) y etanol (20 ml) se agitó a 70°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido sulfúrico concentrado (7,09 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida hasta la mitad. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M, y se extrajo dos veces con acetato de etilo.
- 25 Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,46 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 272,8.

Ejemplo de referencia 99

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina-4-carbonitrilo

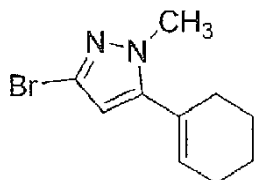


5 El compuesto del título se obtuvo por un método similar al ejemplo de referencia 75 y usando 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el ejemplo de referencia 2 y piperidina-4-carbonitrilo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 268,8.

Ejemplo de referencia 100

3-bromo-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

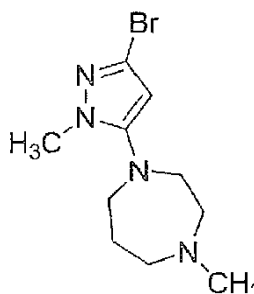


10 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol (500 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 3, 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (520 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (241 mg), disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 2,08 ml) y 1,2-dimetoxietano (10 ml) se calentó en una atmósfera de argón a 80°C durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (345 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 240,8.

Ejemplo de referencia 101

1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-1,4-diazepano



20 A) 3-bromo-1-metil-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, metil-homopiperazina (549 mg), carbonato de potasio (532 mg) y N-metil-pirrolidona (6 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (931 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 345,0.

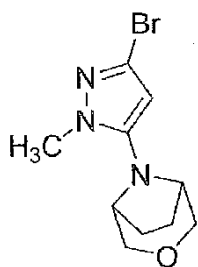
B) 1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-1,4-diazepano

Una mezcla de 3-bromo-1-metil-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (931 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 101, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (6,74 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,73 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (673 mg).

5 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 272,8.

Ejemplo de referencia 102

8-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano



A) 5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, hidrocloreto del 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (576 mg), carbonato de potasio (1063 mg) y N-metil-pirrolidona (6 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (278 mg).

20 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 343,9.

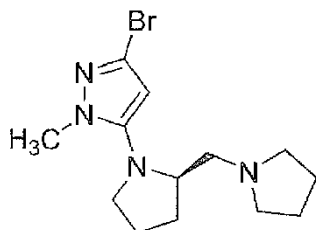
B) 8-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

25 Una mezcla de 5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (278 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 102, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (2,02 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,517 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (220 mg).

30 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 272,0.

Ejemplo de referencia 103

(R)-3-bromo-1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)-1H-pirazol



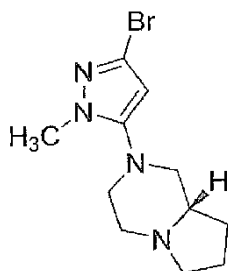
35 A una mezcla de ((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 24, trietilamina (0,209 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,107 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La sal resultante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,017 ml) y

tolueno (4 ml), se añadió pirrolidina (0,385 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (360 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 313,1.

5 Ejemplo de referencia 104

(S)-2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolol[1,2-a]pirazina



A) (S)-3-bromo-5-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

10 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (S)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano (485 mg), carbonato de potasio (576 mg) y N-metil-pirrolidona (6 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,06 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 357,0.

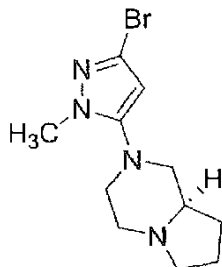
B) (S)-2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolol[1,2-a]pirazina

20 Una mezcla de (S)-3-bromo-5-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,06 g) obtenido en el ejemplo de referencia 104, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (7,42 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,90 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título (167 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 285,0.

Ejemplo de referencia 105

(R)-2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolol[1,2-a]pirazina



A) (R)-3-bromo-5-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2, (R)-octahidropirrolol[1,2-a]pirazina (485 mg), carbonato de potasio (576 mg) y N-metil-pirrolidona (6 ml) se calentó con irradiación de microondas a 160°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar un producto de purificación bruto del compuesto del título (1,48 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357,0.

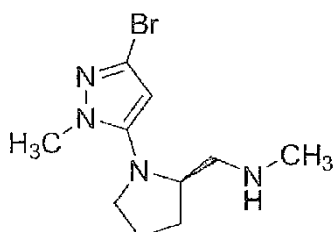
B) (R)-2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)octahidropirrolol[1,2-a]pirazina

5 Una mezcla de (R)-3-bromo-5-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,48 g) obtenido en el ejemplo de referencia 105, etapa A, disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M (10,36 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 h. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,65 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 8 M a 0°C, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título (387 mg).

10 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 285,0.

Ejemplo de referencia 106

(R)-1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N-metilmetanamina

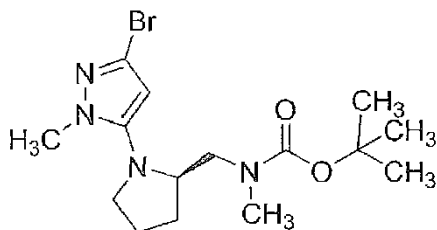


15 A una mezcla de ((2R)-1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metanol (300 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 24, trietilamina (0,209 ml), y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,107 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La sal resultante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, metilamina al 40% (disolución en metanol) (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (311 mg).

20 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 273,0.

Ejemplo de referencia 107

(R)-((1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo

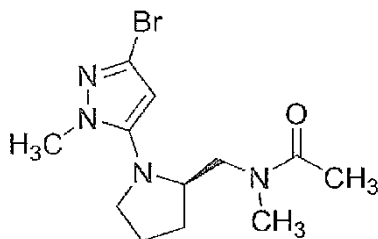


25 A una mezcla de (R)-1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N-metilmetanamina (311 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 106, trietilamina (0,206 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,317 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La sal resultante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (306 mg).

30 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 373,0.

Ejemplo de referencia 108

(R)-N-((1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilacetamida

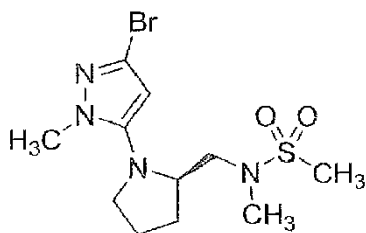


- 5 A una mezcla de (R)-1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N-metilmetanamina (230 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 106, trietilamina (0,153 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,072 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La sal resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (175 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 314,9.

10 Ejemplo de referencia 109

(R)-N-((1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida



- 15 A una mezcla de (R)-1-(1-(3-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)-N-metilmetanamina (230 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 106, trietilamina (0,153 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,078 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La sal resultante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice básica, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (226 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 350,9.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

20	1) compuesto del ejemplo 1	30 mg
	2) celulosa en polvo fino	10 mg
	3) lactosa	19 mg
25	4) estearato magnésico	1 mg
	total	60 mg

Se mezclan 1), 2), 3) y 4) y se cargan en una cápsula de gelatina.

30 Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

	1) compuesto del ejemplo 1	30 g
	2) lactosa	50 g
35	3) almidón de maíz	15 g
	4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
	5) estearato magnésico	1 g

1000 comprimidos total 140 g

5 Las cantidades enteras de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se amasan con agua, se secan al vacío y se tamizan. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5), y se forman comprimidos con la mezcla mediante una máquina de comprimir, de modo que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo experimental 1 - Ensayo de inhibición de la enzima JAK1

10 La actividad inhibidora de la enzima JAK1 de los compuestos de ensayo se midió por el método LANCE (PerkinElmer). Primero se añadió un compuesto de ensayo diluido con tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Tween20 al 0,01%, BSA al 0,01%) a una placa de 384 pocillos, 2 µl en cada uno. Después se añadieron una disolución de JAK1 (Invitrogen) y un sustrato peptídico con marcador de fluorescencia (ULight-JAK1, PerkinElmer) diluido con tampón de ensayo a 187,5 ng/ml y 300 nM, respectivamente, 2 µl en cada uno. Después, se inició una reacción enzimática por adición de 2 µl en cada uno, de disolución de ATP preparada con tampón de ensayo a 150 µM. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió tampón de detección (PerkinElmer) preparado para contener EDTA 20 mM, anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 4 nM (PerkinElmer), 6 µl en cada uno. Después de reposar a temperatura ambiente durante 1 h, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación 340 nm, longitud de onda de fluorescencia 665 nm, tiempo de retraso 100 microsegundos), mediante un lector de placa, Envision (PerkinElmer). La actividad inhibidora de cada compuesto se calculó como un valor de actividad relativa frente a la intensidad de la fluorescencia de un pocillo sin enzima como 100% de inhibición. Los resultados se muestran en la tabla 12.

Ejemplo experimental 2 - Ensayo de inhibición de la enzima JAK2

25 La actividad inhibidora de la enzima JAK2 de los compuestos de ensayo se midió por el método LANCE (PerkinElmer). Primero se añadió un compuesto de ensayo diluido con tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Tween20 al 0,01%, BSA al 0,01%) a una placa de 384 pocillos, 2 µl en cada uno. Después se añadieron una disolución de JAK2 (Invitrogen) y un sustrato peptídico con marcador de fluorescencia (ULight-JAK1, PerkinElmer) diluido con tampón de ensayo a 6 ng/ml y 300 nM, respectivamente, 2 µl en cada uno. Después, se inició una reacción enzimática por adición de 2 µl en cada uno, de disolución de ATP preparada con tampón de ensayo a 45 µM. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió tampón de detección (PerkinElmer) preparado para contener EDTA 20 mM, anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 4 nM (PerkinElmer), 6 µl en cada uno. Después de reposar a temperatura ambiente durante 1 h, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación 340 nm, longitud de onda de fluorescencia 665 nm, tiempo de retraso 100 microsegundos), mediante un lector de placa, Envision (PerkinElmer). La actividad inhibidora de cada compuesto se calculó como un valor de actividad relativa frente a la intensidad de la fluorescencia de un pocillo sin enzima como 100% de inhibición. Los resultados se muestran en la tabla 12.

35 Ejemplo experimental 3 - Ensayo de inhibición de la enzima JAK3

40 La actividad inhibidora de la enzima JAK3 de los compuestos de ensayo se midió por el método LANCE (PerkinElmer). Primero se añadió un compuesto de ensayo diluido con tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Tween20 al 0,01%, BSA al 0,01%) a una placa de 384 pocillos, 2 µl en cada uno. Después se añadieron una disolución de JAK3 (Invitrogen) y un sustrato peptídico con marcador de fluorescencia (ULight-JAK1, PerkinElmer) diluido con tampón de ensayo a 12 ng/ml y 300 nM, respectivamente, 2 µl en cada uno. Después, se inició una reacción enzimática por adición de 2 µl en cada uno, de disolución de ATP preparada con tampón de ensayo a 15 µM. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió tampón de detección (PerkinElmer) preparado para contener EDTA 20 mM, anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 4 nM (PerkinElmer), 6 µl en cada uno. Después de reposar a temperatura ambiente durante 1 h, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación 340 nm, longitud de onda de fluorescencia 665 nm, tiempo de retraso 100 microsegundos), mediante un lector de placa, Envision (PerkinElmer). La actividad inhibidora de cada compuesto se calculó como un valor de actividad relativa frente a la intensidad de la fluorescencia de un pocillo sin enzima como 100% de inhibición. Los resultados se muestran en la tabla 12.

Ejemplo experimental 4 - Ensayo de inhibición de la enzima TYK2

50 La actividad inhibidora de la enzima TYK2 de los compuestos de ensayo se midió por el método LANCE (PerkinElmer). Primero se añadió un compuesto de ensayo diluido con tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, Tween20 al 0,01%, BSA al 0,01%) a una placa de 384 pocillos, 2 µl en cada uno. Después se añadieron una disolución de TYK2 (Invitrogen) y un sustrato peptídico con marcador de fluorescencia (ULight-JAK1, PerkinElmer) diluido con tampón de ensayo a 375 ng/ml y 300 nM, respectivamente, 2 µl en cada uno. Después, se inició una reacción enzimática por adición de 2 µl en cada uno, de disolución de ATP preparada con tampón de ensayo a 30 µM. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió tampón de detección (PerkinElmer) preparado para contener EDTA 20 mM, anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 4 nM (PerkinElmer), 6 µl en cada uno. Después de reposar a temperatura ambiente durante 1 h, se

medió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación 340 nm, longitud de onda de fluorescencia 665 nm, tiempo de retraso 100 microsegundos), mediante un lector de placa, Envision (PerkinElmer). La actividad inhibidora de cada compuesto se calculó como un valor de actividad relativa frente a la intensidad de la fluorescencia de un pocillo sin enzima como 100% de inhibición. Los resultados se muestran en la tabla 12.

5 Tabla 12-1

Ej. n°	actividad inhibidora de la enzima JAK1 (% , 1 μ M)	actividad inhibidora de la enzima JAK2 (% , 1 μ M)	actividad inhibidora de la enzima JAK3 (% , 1 μ M)	actividad inhibidora de la enzima TYK2 (% , 1 μ M)
1	97%	98%	100%	99%
2	97%	98%	99%	99%
3	98%	99%	100%	100%
4	99%	99%	100%	99%
5	99%	100%	100%	100%
6	96%	93%	98%	100%
7	100%	100%	100%	99%
8	99%	99%	100%	99%
9	98%	99%	100%	99%
10	96%	98%	99%	99%
11	98%	99%	99%	100%
12	93%	99%	99%	100%
13	97%	99%	99%	100%
14	97%	99%	99%	99%
15	97%	99%	100%	100%
16	97%	99%	100%	100%
17	97%	99%	99%	100%
18	96%	98%	99%	99%
19	98%	98%	99%	99%
20	95%	98%	100%	99%
21	97%	98%	99%	99%
22	96%	98%	99%	99%
23	97%	98%	99%	99%
24	96%	98%	99%	100%
25	98%	98%	99%	100%
26	88%	96%	98%	98%
27	98%	98%	100%	100%
28	78%	90%	95%	98%
29	47%	49%	67%	93%
30	97%	99%	99%	99%
31	97%	98%	99%	99%
32	96%	98%	99%	99%
33	96%	98%	99%	99%
34	97%	99%	100%	100%
35	97%	99%	100%	99%
36	55%	80%	85%	91%
37	98%	99%	100%	99%
38	99%	99%	100%	100%
39	99%	99%	100%	100%
40	99%	98%	99%	100%
41	97%	99%	100%	101%
42	96%	96%	99%	98%
43	97%	97%	99%	100%
44	90%	96%	99%	101%
45	98%	99%	99%	100%
46	95%	98%	99%	99%
47	93%	98%	100%	99%
48	94%	97%	100%	99%
49	96%	97%	100%	99%
50	96%	99%	100%	99%

ES 2 661 012 T3

Tabla 12-2

Ej. nº	actividad inhibidora de la enzima JAK1 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK2 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK3 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima TYK2 (% , 1 µM)
51	97%	97%	97%	99%
52	96%	99%	99%	100%
53	95%	96%	99%	98%
54	98%	98%	99%	98%
55	98%	98%	99%	99%
56	70%	94%	94%	98%
57	99%	99%	99%	99%
58	97%	99%	100%	100%
59	97%	98%	99%	100%
60	96%	98%	99%	99%
61	97%	99%	100%	99%
62	97%	99%	99%	99%
63	96%	99%	100%	99%
64	97%	99%	99%	100%
65	99%	98%	100%	100%
66	99%	99%	100%	100%
67	98%	97%	99%	100%
68	99%	97%	99%	99%
69	97%	96%	98%	99%
70	97%	96%	99%	100%
71	98%	97%	98%	99%
72	99%	100%	100%	100%
73	99%	99%	100%	100%
74	98%	100%	99%	99%
75	66%	87%	93%	92%
76	99%	99%	100%	100%
77	79%	84%	90%	96%
78	98%	99%	100%	99%
79	99%	99%	100%	99%
80	89%	91%	98%	99%
81	99%	100%	100%	99%
82	89%	87%	97%	99%
83	99%	100%	100%	100%
84	84%	87%	97%	83%
85	68%	86%	89%	89%
86	98%	98%	99%	100%
88	99%	100%	99%	99%
89	97%	99%	99%	100%
90	96%	99%	99%	100%
91	96%	88%	97%	99%
92	100%	100%	99%	99%
94	100%	100%	100%	99%
95	100%	100%	100%	99%
96	99%	100%	100%	100%
97	97%	99%	99%	100%
98	97%	100%	100%	100%

Tabla 12-3

Ej. nº	actividad inhibidora de la enzima JAK1 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK2 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK3 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima TYK2 (% , 1 µM)
99	83%	85%	97%	99%
100	82%	65%	86%	96%
101	96%	97%	99%	100%
102	97%	98%	99%	100%
103	51%	93%	97%	96%
104	72%	96%	98%	100%
105	97%	99%	99%	99%
106	97%	99%	99%	100%

ES 2 661 012 T3

Ej. nº	actividad inhibidora de la enzima JAK1 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK2 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK3 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima TYK2 (% , 1 µM)
107	97%	98%	99%	100%
108	98%	98%	99%	100%
109	98%	99%	99%	99%
110	89%	99%	99%	100%
111	83%	97%	98%	100%
112	98%	98%	99%	100%
113	97%	98%	99%	99%
114	68%	74%	84%	95%
115	93%	91%	99%	100%
116	101%	100%	101%	102%
117	85%	85%	97%	99%
118	98%	97%	99%	100%
119	99%	98%	100%	100%
120	100%	100%	100%	101%
121	98%	98%	97%	100%
122	97%	93%	97%	101%
123	97%	94%	95%	100%
124	99%	99%	100%	101%
125	98%	98%	99%	99%
126	92%	98%	99%	98%
127	99%	99%	100%	100%
128	98%	98%	99%	100%
129	97%	99%	99%	100%
130	96%	98%	99%	101%
131	95%	98%	99%	100%
132	94%	98%	99%	100%
133	91%	87%	96%	99%
134	97%	98%	99%	99%
135	96%	98%	99%	100%
136	80%	98%	98%	100%
137	92%	99%	98%	99%
138	96%	99%	99%	99%
139	32%	80%	66%	93%
140	98%	99%	100%	99%
141	98%	99%	100%	100%
142	98%	98%	99%	98%
143	99%	98%	99%	100%
144	92%	98%	99%	100%
145	89%	98%	99%	100%
146	99%	99%	100%	100%
147	101%	101%	103%	110%
148	101%	101%	104%	110%
149	100%	99%	101%	106%

Tabla 12-4

Ej. nº	actividad inhibidora de la enzima JAK1 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK2 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK3 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima TYK2 (% , 1 µM)
150	98%	100%	101%	102%
151	99%	100%	101%	102%
152	100%	101%	101%	102%
153	99%	98%	101%	103%
154	97%	98%	100%	102%
155	76%	81%	98%	101%
156	100%	99%	100%	100%
157	99%	99%	100%	101%
158	92%	99%	100%	101%
159	99%	99%	100%	100%
160	99%	100%	100%	100%
161	100%	99%	100%	100%

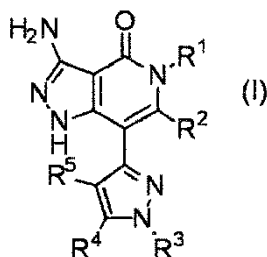
Ej. nº	actividad inhibidora de la enzima JAK1 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK2 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima JAK3 (% , 1 µM)	actividad inhibidora de la enzima TYK2 (% , 1 µM)
162	99%	100%	100%	101%
163	100%	100%	100%	101%
164	99%	99%	100%	101%
165	100%	98%	100%	100%
166	100%	99%	100%	101%
167	100%	99%	100%	101%
168	98%	94%	100%	101%
169	98%	98%	99%	98%
170	99%	99%	99%	98%
171	93%	94%	98%	98%
172	93%	98%	98%	98%
173	98%	96%	99%	98%
174	99%	98%	99%	98%
175	96%	97%	98%	98%
176	97%	98%	99%	98%

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la presente invención tiene una excelente acción inhibidora de JAK, y es útil como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjorgen, síndrome de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, etc.), cáncer (leucemia, leiomiocarcoma uterino, cáncer de próstata, mieloma múltiple, caquexia, mielofibrosis, etc.) y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

5 R¹ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo, y
- 10 (d) un grupo carbamoilo,

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁₋₆, o

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- 15 (c) un grupo ciano;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano;

R³ es un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es

20 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquil-C₁₋₆-carbonilo, y

25 (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆, y

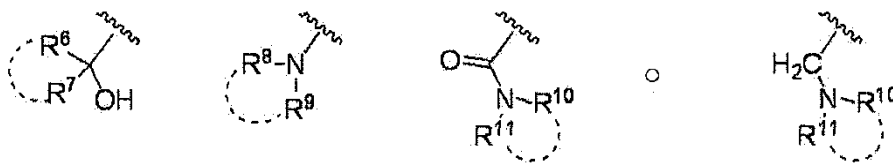
(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,

(3) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆,

(4) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno, o

30

(5) un grupo representado por la fórmula:



en donde

R^6 y R^7 son cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-6} ; o

- 5 R^6 y R^7 forman, junto con el átomo de carbono adyacente, ciclobutano, ciclohexano, tetrahidropirano o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, y un grupo oxo;
- R^8 y R^9 son cada uno independientemente
- (i) un átomo de hidrógeno,
- 10 (ii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} y un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- (iii) un grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (iv) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (v) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 15 (vi) un grupo ariloxi C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (vii) un grupo alquil- C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (viii) un grupo alcoxi- C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (ix) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- 20 (x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (xi) un grupo heterocíclico aromático, o
- (xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno; o
- R^8 y R^9 forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,
- 25 (i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
- (d) un átomo de halógeno, o
- 30 (ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno, que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo alcoxi C_{1-6} ,
- (b) un grupo hidroxilo,
- 35 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (d) un átomo de halógeno,
- (e) un grupo alquil- C_{1-6} -carbonilo,

(f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo, y

(g) un grupo oxo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

(i) un átomo de hidrógeno,

5 (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(iv) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(v) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

10 (vi) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(vii) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(viii) un grupo alcoxi-C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(ix) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

15 (x) un grupo carbamoilo opcionalmente mono o disustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno,

(xi) un grupo heterocíclico aromático, o

(xii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno; o

R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente,

20 (i) un heterociclo aromático que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo hidroxilo,

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

(d) un átomo de halógeno, o

25 (ii) un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno, que opcionalmente forma un anillo condensado o un anillo espiránico, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆,

(b) un grupo hidroxilo,

30 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(d) un átomo de halógeno,

(e) un grupo alquil-C₁₋₆-carbonilo,

(f) un grupo alcoxi-C₁₋₆-alquil-C₁₋₆-carbonilo, y

(g) un grupo oxo, y

35 R⁵ es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que es la 3-amino-7-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-((2S)-3-metilbutan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona o una de sus sales.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que es la 3-amino-5-(d ciclopropilmetil)-7-(1-metil-5-(morfolin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona o una de sus sales.

40 4. Un medicamento que comprende el compuesto o sal según la reivindicación 1.

5. El medicamento según la reivindicación 4, que es un inhibidor de quinasa Janus.
6. El medicamento según la reivindicación 4, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.
7. Según la reivindicación 6, en donde la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, o esclerosis múltiple.
8. El compuesto o sal según la reivindicación 1, para usar en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.
9. El compuesto o sal según la reivindicación 8, en donde la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, o esclerosis múltiple.

5

10